PARIJS

Année 1972

N° 145

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Patrick ROBINSON

NE LE 11 OCTOBRE 1946 A PARIS (17°)

Présentée et soutenue publiquement le 1972

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE EN PSYCHIATRIE DE DEUX NOUVEAUX AGENTS DOTES DE PROPRIETES METABOLIQUES AU NIVEAU DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

PRESIDENT : MONSIEUR P. DENIKER, PROFESSEUR.

Editions de l AGEMP

8, rue Dante-PARIS Ve

Année 1972 *N°*

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Patrick ROBINSON

NE LE 11 OCTOBRE 1946 A PARIS (17°)

Présentée et soutenue publiquement le 1972

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE EN PSYCHIATRIE DE DEUX NOUVEAUX AGENTS DOTES DE PROPRIETES METABOLIQUES AU NIVEAU DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

PRESIDENT : MONSIEUR P. DENIKER, PROFESSEUR.

Editions de l AGEMP

8, rue Dante-PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A la mémoire de ma mère.

A mon Père.

A mon Frère.

A ma Fiancée.

A mes Amis.

Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de mon sincère attachement.

A Monsieur le Professeur P. DENIKER

qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur SOULAIRAC

qui m'a inspiré ce travail et auprès de
qui j'ai trouvé un précieux enseignement.

A l'équipe du centre d'adaptation psycho-pédagogique du 12° arrondissement.

Bien amicalement.

I N T R O D U C T I O N

Le processus de la sénescence ou du vieillissement est un phénomène biologique général qui se manifeste à tous les niveaux d'intégration de l'organisme : à l'échelon moléculaire, au niveau de la cellule et des tissus, à celui des organes et de leurs fonctions, dans l'organisme tout entier, au niveau de la personnalité et également au niveau des groupes humains (Henri EY).

Ce phénomène est directement lié à la vie puisqu'il en est en quelque sorte la dernière étape. On peut donc dire que c'est un processus naturel, obligatoire, qui commence d'ailleurs souvent bien avant ce que l'on considère comme le "troisième âge" puisque, par exemple, l'athérosclérose débute vers 20 ans. Une destruction neuronale est retrouvée chez l'adulte jeune. Qu'entend-on alors par sénescence normale et sénescence pathologique ? Est-ce l'apparition des signes cliniques qui définit cette dernière alors que la vieillesse normale se contenterait d'une usure moléculaire et biologique ? Ou bien est-ce l'âge prématuré de cette sénescence qui la fait devenir pathologique ? La distinction est bien difficile à établir. Nous pensons qu'à l'heure actuelle, on peut simplement distinguer le fait normal du fait pathologique en matière de sénescence, que par une notion de degré la sénescence pathologique ne serait alors qu'une accélération de la sénescence normale.

Mais on ne peut parler de la physiologie de la sénilité sans parler de sa psychologie. En effet, il existe une nouvelle position sociale de cet âge lié à l'état des relations, des possibilités d'adaptation face à un monde qui évolue et face à sa propre détérioration physique et psychique, et les traits pathologiques du vieillard ne sont pas

simplement ceux d'une personnalité tournée vers le passé, mais aussi des tentatives de défense et d'agencement vis-à-vis d'une société où il lui est devenu de plus en plus difficile de vivre.

Nous nous proposons d'étudier l'action de deux médicaments sur les troubles déficitaires de la sénilité, sur les réactions de l'homme crées par son vieillissement.

Ces troubles déficitaires touchent, en premier lieu, la mémoire, et particulièrement celle des faits récents (amnésie entérograde); puis ce sont les souvenirs plus lointains que le sujet oublie (amnésie rétrograde); mais aussi l'imagination, l'attention, la compréhension, qui fléchissent le sujet devient plus sensible à la fatigue devant les efforts intellectuels. Sa capacité de travail diminue. Il en résulte une réduction de la curiosité intellectuelle, du dynamisme. Sur le plan de l'idéation, le déficit se manifeste par des phénomènes de persérération, de répétition, de lenteur. Les fonctions sensorielles et motrices sont aussi touchées et le malade n'assimile plus correctement l'expérience vécue du moment présent; il peut en résulter une désorientation tempo-ro-spatiale. La thymie, elle aussi, est touchée, avec le sentiment d'une tirstesse vague ou d'une irritabilité. Les relations sexuelles s'éteignent.

Ces manifestations entraînent une modification des rapports avec le milieu familial et social d'autant plus sensible que le sujet que le sujet est mis à la retraite, et les objets habituels d'investissement disparaissent, d'où la possibilité de crises désadaptatives tant qu'un nouvel équilibre propre à cet âge n'aura pas été établi. Adaptation au métier mais aussi à la vieillesse permettront d'assurer avec épanouissement une nouvelle relation objectale. Aussi le fait de bien vieillir ne dépend-il pas seulement de l'intensité et de la vitesse de la détérioration physique et psychique, mais aussi de la personnalité antérieure. Il est certain qu'un sujet présentant des traits pathologiques risque, au moment du "climatérium", de se décompenser. L'affaiblissement des pulsions libidinales pourra entraîner une régression

pré-génitale, d'où l'apparition possible de sentiments de grandeurs et de puissance. Il pourra aussi refuser globalement sa nouvelle situation et se surmènera pour ne pas abdiquer. Il peut encore rentrer dans ce qu'on appelle mélancolie d'involution, avec une perte de l'objet irréparable.

Les deux médicaments étudiés sont le TRIVASTAL, considéré comme un vaso-dilatateur, et l'ENCEPHABOL, que l'on peut classer dans les psycho-stimulants. Leur point commun est leur utilisation en gériatrie dans les manifestations de l'insuffisance vasculaire chronique cérébrale. Mais leur mode d'action serait différent.

L'un agirait par vaso-dilatation, l'autre par l'intermédiaire du métabolisme de l'encéphale. En tout cas, il semble qu'ils agissent sur les mêmes symptômes, c'est-à-dire ceux de la détérioration physiologique et psychologique de la sénilité.

Il est classique de faire la différence entre démence sénile et démence artériopathique.

Dans la première, ce sont des phénomènes cellulaires tels qu'une atrophie neuronale et la présence de plaques séniles qui sont incriminés, notion pour ainsi dire métabolique; dans la seconde, des phénomènes d'artériosclérose, d'artères "bouchées" avec possibilité d'hémorragie, de ramollissement. Mais bien souvent, lorsque l'on ne retrouve pas de signes patents en faveur d'une étiologie à l'origine des troubles déficitaires à l'âge de la sénilité, on en revient à la notion pour ainsi dire mécanique de processus vasculaire.

Pour chaque substance étudiée, on examinera ses résultats cliniques, puis dans un second temps on essayera d'expliquer son mécanisme d'action.

oOo

P R E M I E R E P A R T I E

LE TRIVASTAL

****

Dans le cadre des troubles de la sénescence, on a été amené à étudier l'action du TRIVASTAL et de l'ENCEPHABOL en recherchant si possible des corrélations entre les troubles de la vascularisation et la détérioration des capacités mentales, sensorielles et motrices.

T R I V A S T A L

(Pyrimidyl 2") - 1 (méthylène dioxy 3', 4' benzyl) 4 pipérazine 20 mg.

Une étude a été réalisée dans le Service du Professeur SOULAIRAC portant sur vingt-et-un malades de sexe masculin allant de 52 à 83 ans. Tous manifestaient, en plus de certaines maladies mentales souvent anciennes, des troubles particuliers à la sénilité avec l'arrière-pensée qu'il s'agissait de troubles vasculaires bien qu'il n'existe pas de corrélation évidente entre les signes cardio-vasculaires d'hypertension, d'artériosclérose ou d'athéromatose et les signes cliniques de détérioration mentale. Aucun des sujets ne présentait de signes cliniques de troubles circulatoires périphériques ni d'atteinte vasculaire cérébrale à traduction neurologique.

Le TRIVASTAL ou piribidil a été administré per os sous forme de comprimés dosés à 20 mg., aux doses progressives de un, deux et trois comprimés pendant les huit premiers jours et ensuite à la dose quotidienne de quatre comprimés pendant toute le durée du traitement, c'est-à-dire en moyenne deux mois.

Les résultats thérapeutiques ont été appréciés à la fois sur le plan clinique, sur le plan psychométrique et sur l'analyse des réactions posturales, sur le fond d'oeil et la circulation rétinienne, enfin sur l'électroencéphalographie.

Le bilan de chaque malade était réalisé avant traitement, puis au 15ème jour, 30ème jour et 60ème jour de ce traitement au TRIVASTAL.

oOo

R E S U L T A T S

TOLERANCE

La tolérance a été excellente, bien que d'autres expérimentations aient signalé de petits troubles digestifs, ou des sensations de brûlures cutanées, et même dans les cas négatifs il n'y a eu aucun effet secondaire indésirable.

CLINIQUE

On l'étudiera ici sur 17 patients.

1 - BLI..., 76 ans - Psychose maniaquen détérioration intellectuelle.

Après deux mois de traitement : une certaine amélioration globale. Mais amaigrissement.

2 - OUF..., 66 ans - Psychose hallucinatoire chronique avec gros troubles mnésiques et bradypsychie.

Après deux mois de traitement : se sent mieux, mémoire de fixation nettement améliorée.

3 - DELO..., 79 ans - Etat d'affaiblissement psychique et physique.

Après deux mois de traitement, petite amélioration psychique. Mauvais état général.

4 - WEB..., 77 ans - Démence sénile.

Après deux mois de traitement : amélioration générale.

5 - VALE..., 68 ans - Alcoolisme chronique.

Après deux mois de traitement, très amélioré tant sur le plan physique qu'intellectuel.

6 - TAL..., 75 ans - Démence sénile avec état général très médiocre.

Après deux mois de traitement, niveau de vigilance encore abaissé. Etat général très médiocre.

7 - FAU..., 59 ans - Psychose délirante aiguë.

Après deux mois de traitement, nettement amélioré tant sur le plan physique que psychique.

8 - TOU..., 65 ans - Psychose mélancolique avec démence.

Après deux mois de traitement, diminution des troubles mnésiques, contact meilleur, amélioration générale. Permissions possibles.

9 - DUR..., 63 ans - Alcoolisme névrotique + détérioration.

Après deux mois de traitement, légère amélioration, diminution de la désorientation temporo-spatiale, de l'obnubilation.

10 - DEB..., 81 ans - Psychose hallucinatoire chronique avec bradypsychie et affaiblissement intellectuel général.

Après deux mois de traitement, stabilisation des troubles, reprise du contact capacité mnésique meilleure.

11 - QUO..., 73 ans - Débilité mentale.

Après deux mois de traitement, bonne amélioration, se sent mieux, disparition de l'agressivité et de l'impulsivité.

12 - LON..., 62 ans - Sénescence délirante, avec apragmatisme total et gros troubles mnesiques.

Après deux mois de traitement, contact amélioré, travaille dans le quartier.

13 - VER..., 69 ans, - Délire paranoïaque associé à une débilité mentale.

Après deux mois de traitement : pas de changement.

14 - BAU..., 73 ans - Etat d'affaiblissement avec troubles mnésiques, bradypsychie, troubles du jugement et désorientation.

Après un mois de traitement, se sent mieux, moins désorienté, mais fait une crise d'épilepsie entraînant l'arrêt du traitement.

15 - CLE..., 52 ans - Hébéphrénie avec détérioration intellectuelle.

Après deux mois de traitement : pas d'amélioration.

16 - CHA..., 71 ans - Mélancolie d'involution avec troubles mnésiques, insomnies, perte d'appétit.

Après deux mois de traitement, amélioration de la thymie mais détérioration s'accentuant probablement due à l'apparition d'un processus de détérioration organique.

17 - VIR..., 73 ans - Détérioration intellectuelle avec troubles de la thymie d'excitation.

Après deux mois de traitement, amélioration générale.

RECAPITULATION DES RESULTATS CLINIQUES

	Excellents	Bons	Moyens	Nuls	TOTAL
Nombre de malades	4	5	5	3	17

Sur 17 malades, on enregistre donc :

- des résultats positifs dans 14 cas,
- une absence de résultats dans trois cas seulement.
- Sur les 14 améliorations, on distingue :

. 9 résultats excellents et bons, c'est-à-dire un peu plus de la moitié des malades traités.

On peut donc, dès la clinique, s'apercevoir de l'action manifeste du TRIVASTAL.

PSYCHOMETRIE

Les résultats ont été étudiés à partir de deux tests n'appréciant pas le même phénomène de mémorisation et dont les résultats peuvent parfois être dissociés chez le même malade.

1 - Test de mémorisation de A. REY (communément appelé REY-mots)

Ce test de mémoire a pour rôle d'étudier les capacités immédiates d'évocation volontaire et d'apprentissage par l'intermédiaire de la perception auditive. Il consiste en une série de quinze mots étalonnés et lus au sujet qui doit ensuite les reproduire sans tenir compte de l'ordre dans lequel on lui a présentés.

On étudie l'acquisition en répétant cette série 5 fois. Après chaque répétition, on note le nombre de mots justes, le nombre de mots faux et le nombre de doubles mots (et dont la répétition échappe au sujet). Une contre démémorisation peut aussi être établie en portant les cinq répétitions en abscisse et le nombre de mots justes correspondant en ordonnée. Une sixième épreuve est destinée à comparer la capacité de recognition et d'évocation : on lit, au sujet, une histoire contenant entre autres tous les mots appris dans la liste et on lui demande d'arrêter l'examinateur chaque fois qu'il reconnait l'un de ces

mots. Pour permettre de retester ces sujets au 15e jour, 30e et 60e jour du traitement, des séries parallèles de mots ont été créées (série chacune différente) afin qu'il n'y ait pas apprentissage d'un examen à l'autre.

Comme le montre le tableau II, on constate que le test de rétention verbale ne s'améliore que de façon progressive. En effet, si les modifications ne sont pas notoires lors des premiers examens, par contre après deux mois de traitement, et sur le total de sujets traités, les 4 premières répétitions mnésiques sont significativement améliorées. Seule la cinquième ne l'est pas. Le total des mots appris au cours des 5 répétitions montre après 2 mois de traitement une amélioration significative à P = 0,001.

(Voir Tableau II page suivante)

Sur l'ensemble des 21 malades, treize ont montré des améliorations très notables aux tests de rétention mnésique.

2 - Test de rétention visuelle de BENTON

Ce test est destiné à apprécier la mémorisation à partir d'une perception visuelle et les aptitudes visuo-constructives. Il existe trois formes de ce test (formes C,D,E) qui ont été pratiquées respectivement avant TRIVASTAL à 30 jours de traitement. Chaque forme consiste en 10 dessins sur lesquels une ou plusieurs figures ont été dessinées. La méthode est la suivante : exposition de chaque dessin pendant 10 secondes, avec reproduction immédiate de mémoire par le sujet. La correction est objective : chaque dessin des noté en tout ou rien, soit 0 ou 1. Par conséquent, la note totale varie de 0 à 10. Habituellement, l'interprétation du résultat d'un sujet doit être faite en fonction d'une note "attendue" équivalente à son niveau intellectuel original ou pré-morbide supposée. La différence entre la note attendue et la note obtenue indique le degré de détérioration du sujet : une différence de trois points peut être considérée comme significative d'une détérioration intellectuelles. Pour les sujets faisant partie de cette

TABLEAU N° II. — **MODIFICATIONS DES FONCTIONS MNÉSIQUES APRÈS LE PIRIBÉDIL APPRÉCIÉES PAR LE TEST DE REY-MOTS**

	NOMBRE DE MOTS AUX RÉPÉTITIONS					
Ordre des répétitions	1	2	3	4	5	Total
Avant (N = 19)	2,16	3,11	4,32	4,63	5,63	19,85
15 jours	2,66	4,41	4,38	5,13	6,03	22,61
Différence et signification	+ 0,5 ± 0,3 N.S.	+ 1,3 ± 0,4 P = 0,01	+ 0,6 ± 0,4 N.S.	+ 0,5 ± 0,47 N.S.	+ 0,4 ± 0,6 N.S.	+ 3,4 ± 1,7 P = 0,10
30 jours	2,96	4,21	5,22	6,23	6,83	25,45
Différence et signification	+ 0,8 ± 0,5 N.S.	+ 1,1 ± 0,41 P = 0,02	+ 0,9 ± 0,47 P = 0,10	+ 1,6 ± 0,65 P = 0,05	+ 1,2 ± 0,66 P = 0,10	+ 5,6 ± 2,0 P = 0,02
60 jours	3,76	4,91	6,82	7,13	8,13	30,75
Différence et signification	+ 1,6 ± 0,4 P = 0,01	+ 1,8 ± 0,5 P = 0,01	+ 2,5 ± 0,5 P = 0,001	+ 2,5 ± 0,6 P = 0,001	+ 2,5 ± 0,96 P = 0,02	+ 10,7 ± 2,6 P = 0,001

TABLEAU II. — *Modifications du test de Benton au cours du traitement par le Piribédil*

N = 16	Nombre de dessins exacts	Nombre d'erreurs
Avant	3,94	12,0
30 jours	4,67	11,07
Différence ..... et signification	+ 0,73 ± 0,51 N.S.	— 0,93 ± 0,56 N.S.
60 jours	4,80	9,64
Différence ..... et signification	+ 0,86 ± 0,65 N.S.	— 2,36 ± 0,82 P = 0,02

expérimentation, nous n'avons considéré que les notes obtenues, ne connaissent pas leur performance antérieure.

Après deux mois de traitement, nous avons constaté 6 améliorations nettes sur 21 malades, ces améliorations étant toujours associées à une amélioration du Rey-Mots. Cependant, chez 5 malades où le Rey-mots était nettement amélioré, le Benton ne montrait aucune modification.

	Amélioration
Rey-mots	13/21 malades
Benton	8/21 malades

Réactions posturales

La sénilité s'accompagne fréquemment de perturbation de l'équilibre, de difficulté du maintien d'une équilibration harmonieuse. Les perturbations sont d'ailleurs dues soit à une perturbation de la vigilance, soit également à une déficience neuro-musculaire.

Ces réactions posturales ont été étudiées par la technique su stato-kinésimètre qui permet d'apprécier, au cours d'une minute, le nombre de mouvements automatiques réalisés par les sujets pour maintenir un équilibre le plus immobile possible debout sur une plateforme. On a donc pu étudier la surface totale que représentent les oscillations du corps ainsi que le nombre de mouvements spontanés pendant une minute. On considère que, pour un mouvement spontané, il faut au moins un déplacement d'un centimètre.

On pratique l'épreuve en deux temps : yeux ouverts, puis yeux fermés. Le tableau suivant présente les résultats obtenus.

EXAMEN STATOKINESIMETRIQUE			
SURFACES		MOUVEMENTS	
Y O	Y F	Y O	Y F
126,1 ± 37,2	112 ± 36,4	47,7 ± 6,4	49,7 ± 9,3
74,4 ± 20,1	75,2 ± 15,7	40,9 ± 6,1	40,8 ± 7,9
73,4 ± 18,8	65,6 ± 14,7	39,1 ± 7,5	45,3 ± 9
72,5 ± 14,5	62,8 ± 15,1	30,5 ± 4,7	31,44 ± 5,8
0,10	N.S.	0,05	0,10

On voit que la surface décrite au bout de deux mois de traitement est presque égale à la moitié de celle décrite avant traitement.

On constate qu'il existe une diminution d'un tiers environ des mouvements spontanés.

Au total, dans l'épreuve yeux ouverts, dix malades diminuent notoirement le nombre de leurs mouvements.

Dans l'épreuve yeux fermés, chez neuf malades on constate une diminution des mouvements.

Sept malades sur 12 présentant une diminution de leur surface de déplacement (malheureusement ici, tous les malades n'ont pu être étudiés en raison de leur état physique).

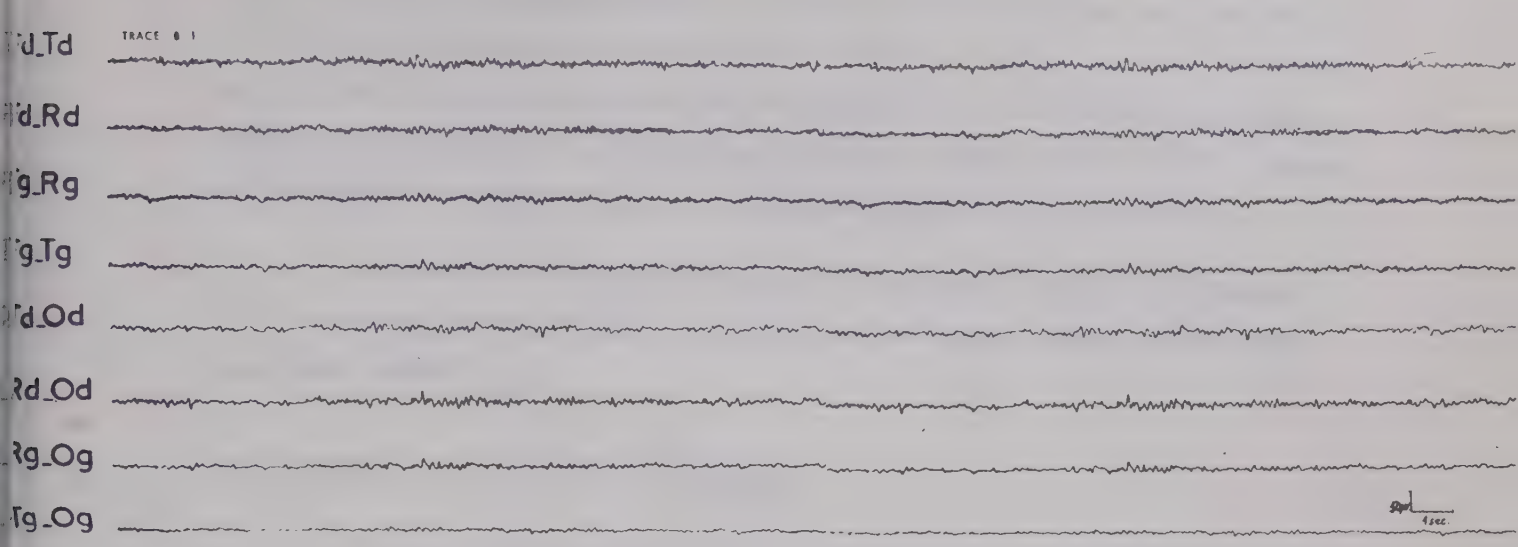
Si dans l'ensemble la diminution des mouvements s'accompagne d'une amélioration mnésique, chez certains malades, l'amélioration intellectuelle n'est pas accompagnée de modifications posturales. D'où il est impossible d'établir une corrélation étroite entre les modifications posturales et mnésiques.

Electro-encéphalogramme

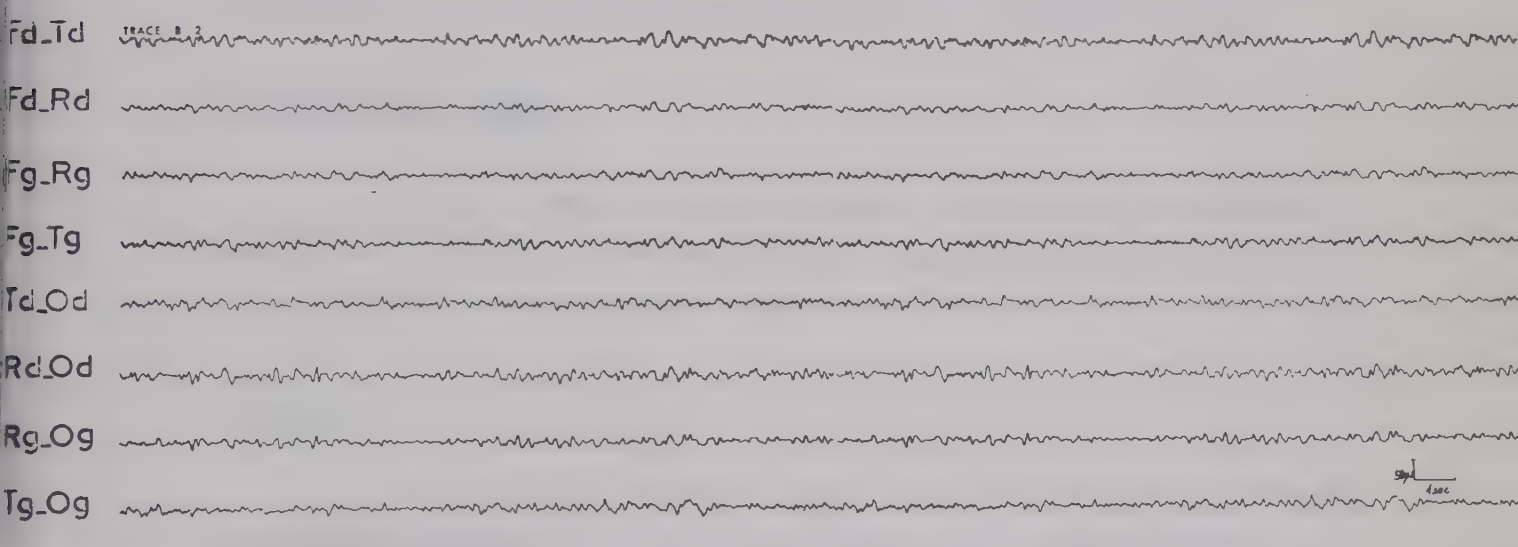
Les électroencéphalogrammes des malades choisis avant traitement ont montré dans l'ensemble des tracés d'apparence normale où il est très difficile d'apprécier la moindre anomalie de l'électrogénèse dans les différentes dérivations.

Sous TRIVASTAL dès le 15ème jour, on constate une modification très nette des tracés sous forme d'ondes lentes avec ralentissement du rythme alpha, apparition de pointes thêta en plusieurs dérivations et l'existence de petites bouffées d'ondes lentes delta. Dans certains cas, ces modifications ont été plus nettes dans les dérivations temporales. Ces anomalies ont disparu chez la plupart des sujets qui les avaient présentées au 30ème jour et chez tous les malades au

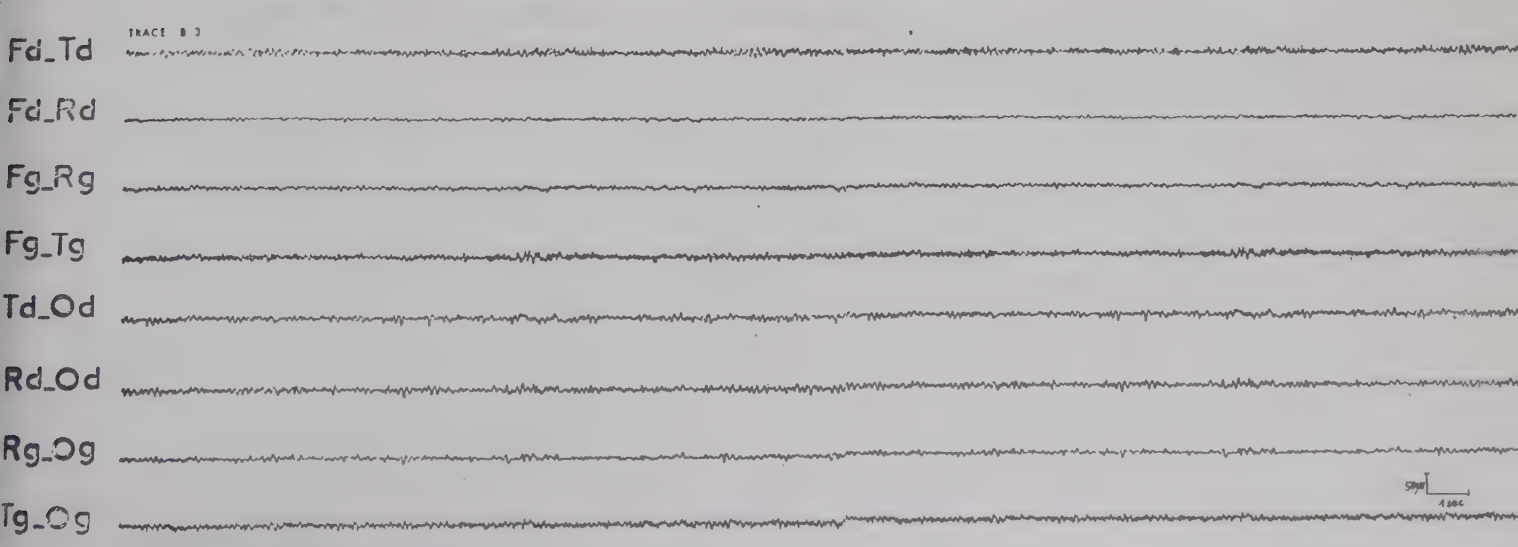
Evolution de l'E.E.G. chez un malade traité au **PIRIBÉDIL**



1° *Tracé avant traitement,*



2° *Tracé après 15 jours de traitement,*



3° *Tracé après 2 mois de traitement.*

Au 15e jour du traitement, on constate l'apparition d'ondes lentes très régulières sans anomalies topographiques.
Après 2 mois le tracé est redevenu tout à fait normal.

60 ème jour. Il est remarquable de constater que les modifications du trécé électro-encéphalographique suivent une corrélation étroite avec l'activité thérapeutique du produit; en effet, toutes les améliorations se sont accompagnées en cours de traitement de perturbations électro-encéphalographiques et les malades dont les tracés n'ont montré aucune modification correspondant aux résultats négatifs du traitement.

Cette constatation permet d'attribuer l'action thérapeutique favorable du TRIVASTAL à un effet qui ne serait plus vaso-dilatateur mais métabolique.

Fond d'oeil et circulation rétinienne

Les pressions maximales et minimales de l'artère centrale de la rétine ainsi que la pression oculaire ne varient pas. Le calibre des vaisseaux rétiniens, artériels et veineux, n'est pas modifié.

Constantes biologiques

N.F.S., urée, glycémie, lipides, cholestérol, étude de la coagulation n'ont pas montré de variations significatives, ce qui implique une bonne tolérance physiologique du TRIVASTAL.

Conclusion

Dans les deux tiers des cas, l'étude de l'action du TRIVASTAL s'est montrée favorable. L'analyse des échecs de la thérapeutique a montré qu'il s'agissait souvent de sujets atteints de démence après une longue évolution psycholitique chronique.

oOo

Voici, à titre d'exemple, le résumé des différentes observations correspondant aux quatre temps du TRIVASTAL d'un malade que nous avons particulièrement suivi et qui semble bien refléter l'impression générale qu'offrent les résultats positifs du TRIVASTAL.

Il s'agit de Monsieur FAU..., 59 ans, - Psychose délirante aiguë avec détérioration intellectuelle.

I - EXAMEN CLINIQUE

Avant TRIVASTAL

Etat général très mauvais avec amaigrissement important, déshydratation, fébricule.

Niveau de vigileance très bas, désorientation temporo-spatiale, obnubilation, amnésie de fixation.

Psychomotricité normale pour l'âge.

Au total : importante détérioration, probablement d'origine vasculaire, avec syndrome confusionnel et délire de persécution.

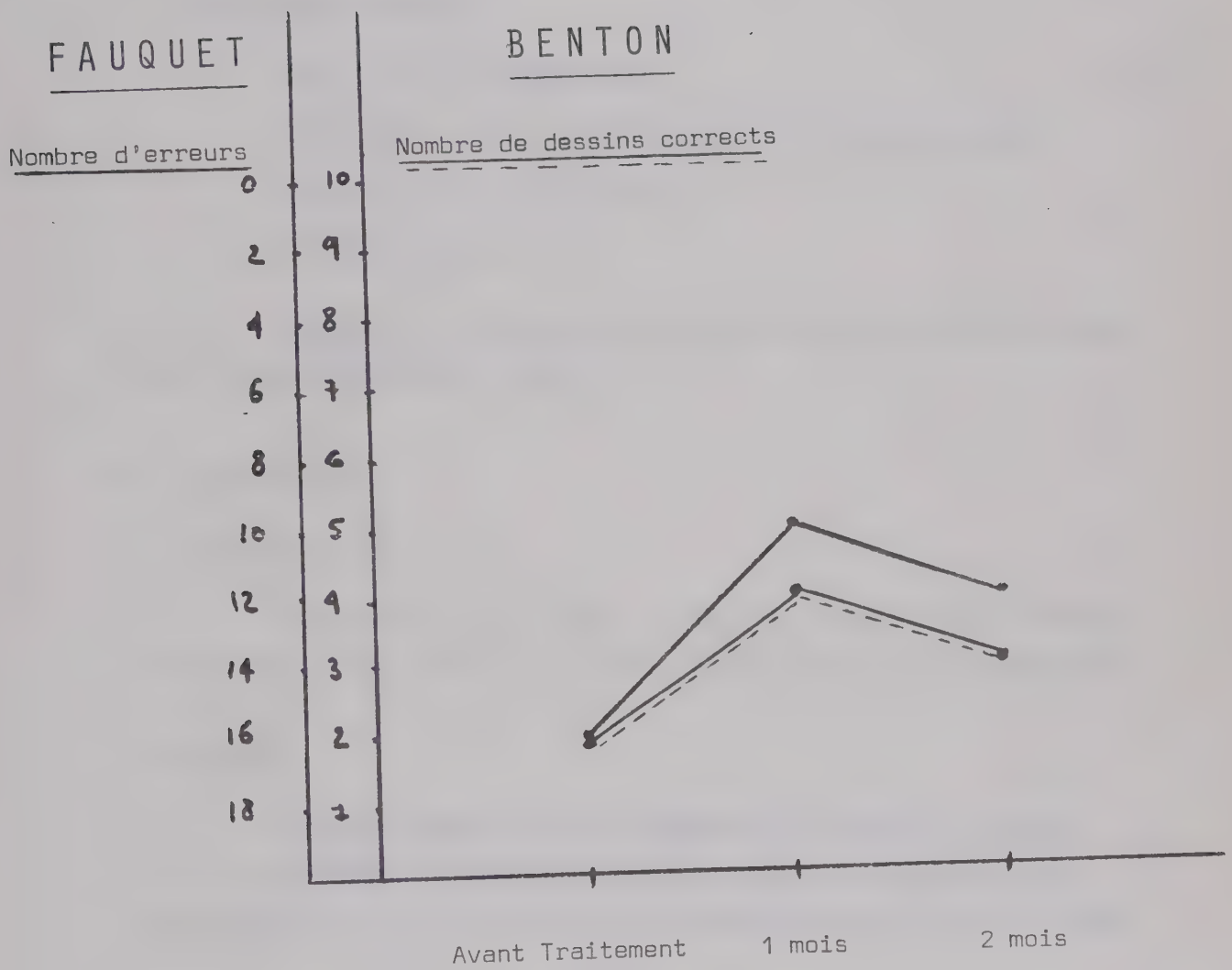
15 jours après TRIVASTAL

Etat général amélioré, prise de poids, disparition du fébricule.

Niveau de vigilance meilleur, désorientation temporo-spatiale moins nette.

Psychomotricité : RAS

Au total : amélioration avec syndrome confusionnel en voie de disparition. Idées délirantes s'expriment avec moins d'acuité.


FAUQUET
Nombre d'erreurs
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
BENTON
Nombre de dessins corrects
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
Avant Traitement
1 mois
2 mois

30 jours après TRIVASTAL

Bon état général.

Disparition de la désorientation temporo-spatiale.

Psychomotricité : RAS.

Au total : disparition du syndrome confusionnel, persistance de quelques idées hypochnodriaques.

2 mois après TRIVASTAL

Etat général satisfaisant.

Bon contact. Plus de désorientation temporo-spatiale.

Bonne mnésie, bonne thymie.

Psychomotricité : RAS

Au total : disparition du syndrome confusionnel, des idées délirantes. Ce malade peut sortir.

II - PSYCHOMETRIE

Test de Benton :

Résultats moyens. Mais en général, l'amélioration mnésique a été beaucoup moins sensible au test de Benton qu'au test de Rey-mots.

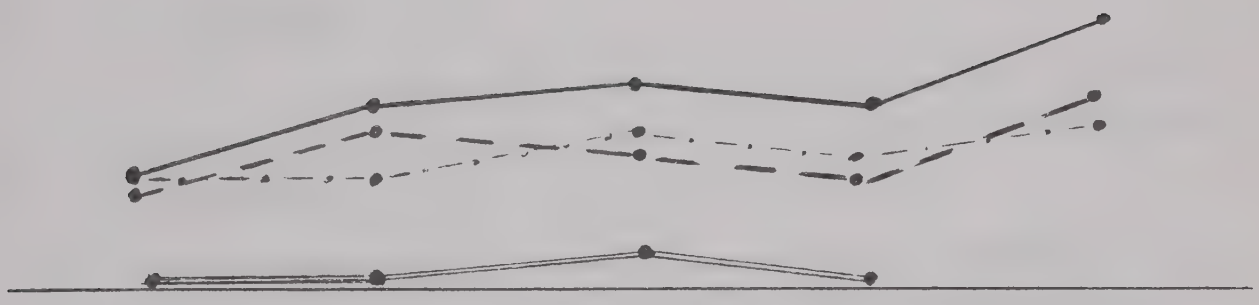
Rey-mots :

On peut distinguers une amélioration sensible puisque, avant le traitement, on avait une réponse juste pour 90 mots alors qu'après deux mois de TRIVASTAL, on a 52 réponses justes pour 90 mots.

(voir graphique page suivante)

Avant traitement	═══════	Σ f = 9
Après 15 jours	— — — —	Σ f = 6 (6 R)
Après 1 mois	—·— —·—	Σ f = 0
Après 2 mois	———————	Σ f = 1

REY - MOTS : FAU... 59 ans



III - E.E.G.

Rythme alpha rapide, peu ample, abondant et symétrique, entrecoupé d'ondes lentes diffusant un peu en avant.

1er temps (Avant TRIVASTAL) :

- Sous hyperpnée, on note toujours des bouffées d'ondes lentes delta diffuses.

- Sous SLI, réponses bilatérales.

2ème temps (15 jours) :

Aggravation de l'EEG. Les ondes lentes sont nombreuses, diffuses, le rythme alpha est lent, de 7 c/s.

3ème temps :

Légère amélioration de l'E.E.G.. Le rythme alpha est légèrement plus rapide, de 8 c/s. Les ondes lentes delta régulières, restent nombreuses.

4ème temps :

Nette amélioration de l'E.E.G. depuis un mois. Les ondes lentes ont nettement régressé et ne persistent que sous forme atténuée à l'hyperpnée. Le rythme alpha reste lent, de 8 c/s.

Au total, on s'aperçoit que durant le traitement, il y a apparition ou augmentation d'ondes lentes delta diffuses pendant le premier mois environ. Puis progressivement, celles-ci disparaissent, le tracé se normalise. Alors il y a corrélation entre l'E.E.G. et la clinique. Chez les malades qui n'ont pas présenté une modification du tracé sous forme d'ondes lentes théta et delta le premier mois, les résultats cliniques ont été médiocres ou nuls.

IV - STATO-KINESIMETRIE

1er temps :

Impossible en raison de l'état de santé du malade.

2ème temps :

Un oscilloscope enregistre la surface décrite par les oscillations du corps en 1 mn, ainsi que le nombre de mouvements. On pratique l'épreuve yeux ouverts, puis yeux fermés. Voici les photos que nous pouvons obtenir :

(voir photos pages suivantes)

CONCLUSION

C'était un malade présentant un syndrome confusionnel et un délire de persécution. Les résultats mnésiques, électro-encéphalographiques et stato-kinésimétriques étaient très médiocres.

Après deux mois de traitement au TRIVASTAL, ce malade présentait :

. de meilleures performances aux tests psychométriques,

. un EEG nettement amélioré après une phase d'ondes lentes,

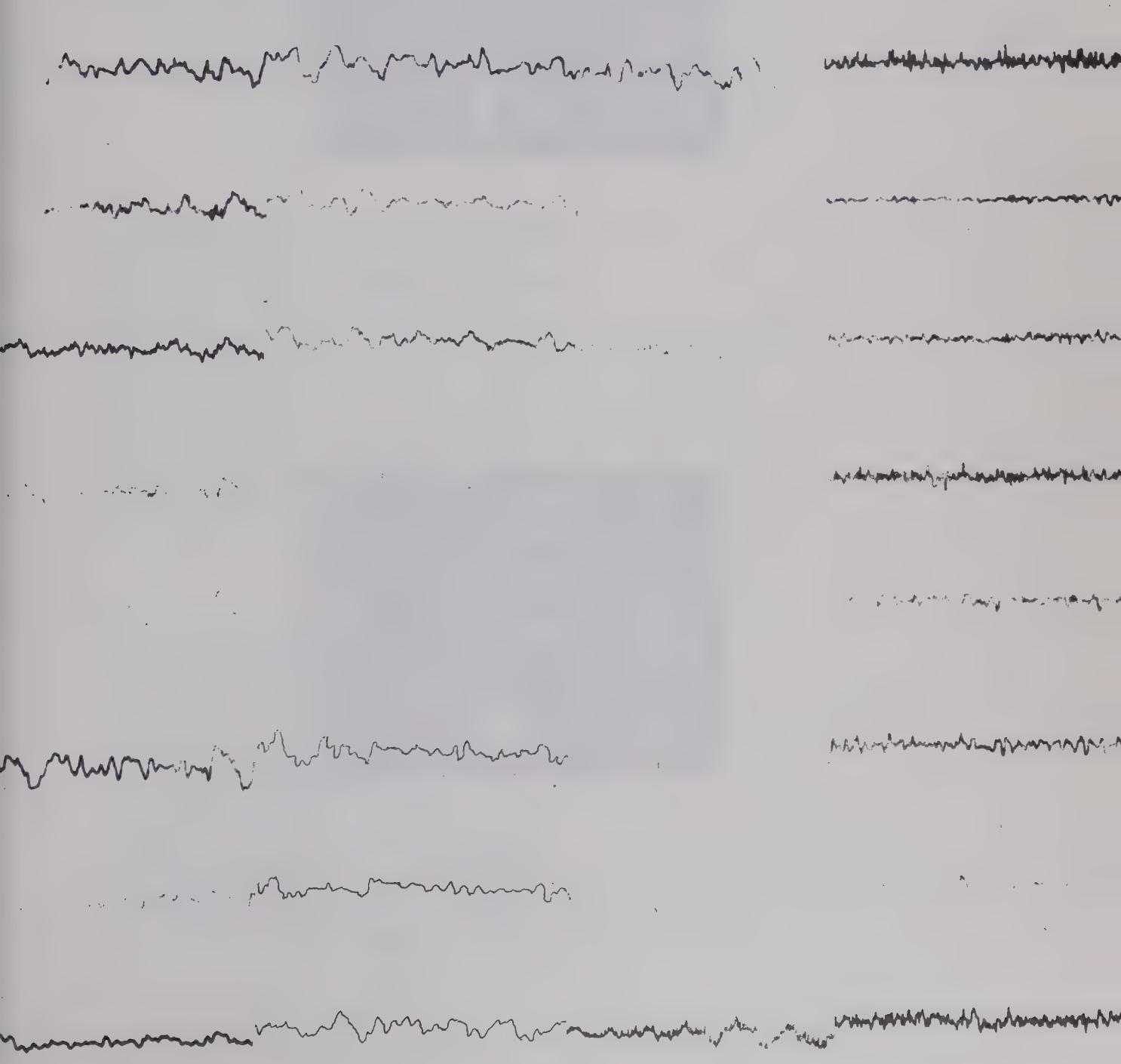
. un équilibre postural plus harmonieux,

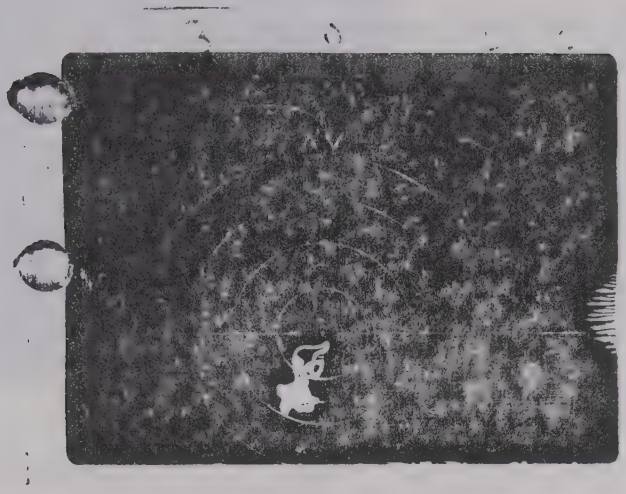
. et surtout un état clinique transformé qui a permis sa sortie hors de l'hôpital psychiatrique et sa réintégration dans son milieu familial.

- E.E.G. FAUQUET -

AVANT → 15 j. APRES → 1 mois APRES → 2 mois APRES

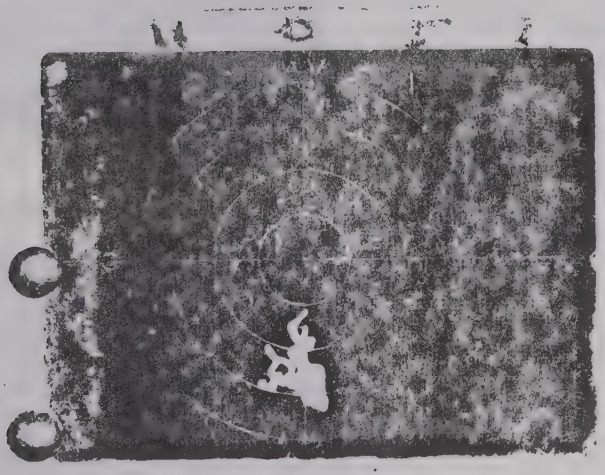
traitement TRIVASTAL TRIVASTAL TRIVASTAL





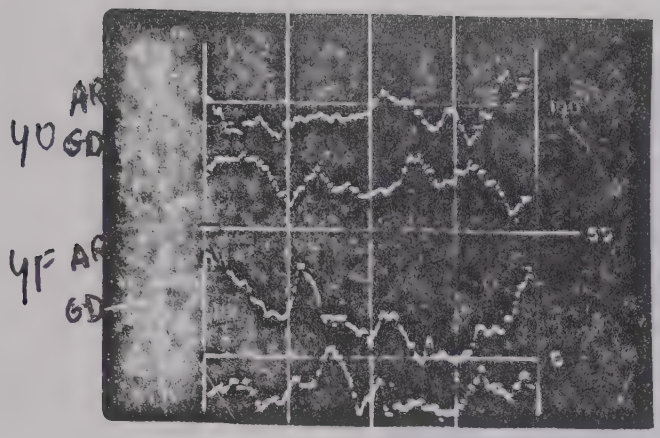
Yeux ouverts

Surface : 40 mm2



Yeux fermés

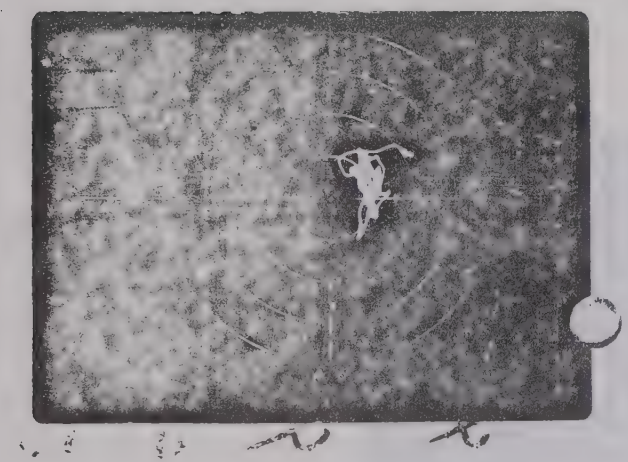
Surface : 54 mm2



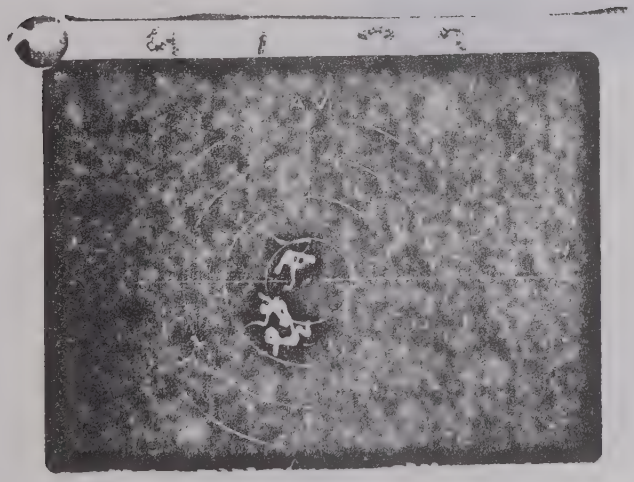
Avant-Arrière
Gauche-Droite
Yeux ouverts
Mouvements/mn = 7

Avant-Arrière
Gauche-Droite
Yeux fermés
Mouvements/mn = 18

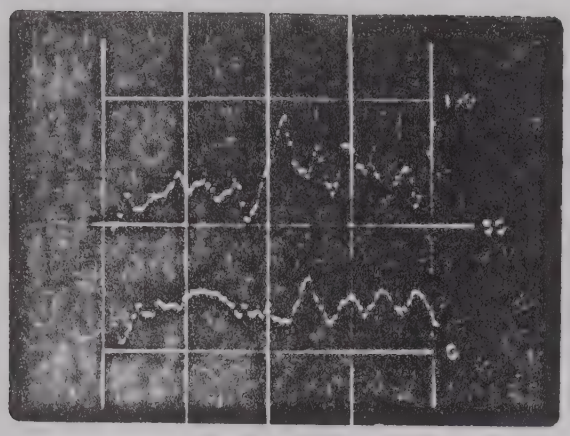
3ème temps



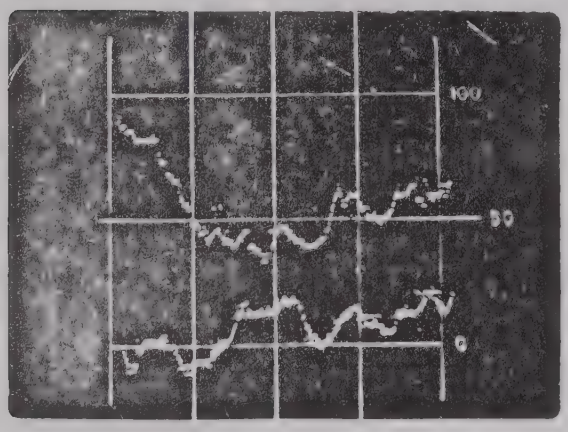
Yeux ouverts Surface = 40 mm2



Yeux fermés Surface = 42 mm2



Yeux ouverts Mouvements/mn = 26



Yeux fermés Mouvements/minutes = 9

Au total : Si les yeux ouverts, il n'y a pas amélioration de l'équilibre de posture, yeux fermé son a une nette diminution de la surface et des mouvements décrits en une minute, traduisant une amélioration de l'équilibre et de la vigilance.

Une autre étude a été réalisée dans le Service de Monsieur J. DESRUELLES. Celle-ci portait sur des malades dont les troubles vasculaires, cérébraux, étaient beaucoup plus patents.

L'observation de ces malades a été ici essentiellement clinique. Elle a été pratiquée sur 30 sujets âgés de 60 à 91 ans. On peut donc affirmer qu'on s'adressait, là encore, à des séhiles. L'échantillonnage était fractionné en trois groupes.

Le premier groupe représentait des patients chez lesquels un accident vasculaire cérébral récent était survenu.

Le deuxième groupe se composait de sujets ayant présenté plusieurs années auparavant un accident vasculaire cérébral ayant laissé des séquelles majeures sous forme le plus souvent d'hémiplégie.

Le troisième groupe, numériquement le plus important, rassemblait des patients présentant des signes majeurs de cérébro-sclérose avec :

. troubles du comportement,

. affaiblissement intellectuel,

. manifestations motrices ou anarthriques.

Chez tous ces sujets, le TRIVASTAL a été administré selon le protocole d'expérimentation.

La durée du traitement s'étageait entre 7 et 78 jours.

Avant d'envisager le résultat, il faut signaler la présence aggravante de signes cardio-vasculaires ches plusieurs patients. En effet, 7 d'entre eux souffraient d'hypertension artérielle; trois présentaient une insuffisance cardiaque; deux autres étaient porteurs respectivement d'un infarctus du myocarde et d'une dissociation auriculo-ventriculaire.

Là encore, on remarque la parfaite tolérance du traitement, même chez des sujets dont l'état cardio-vasculaire était grave. De plus, l'association à d'autres traitements tonicardiaques, diurétiques, hypotenseurs, antibiotiques, antiparkinsoniens, antidiabétiques a été réalisée dans d'excellentes conditions.

Il y a eu un décès certes, mais chez un malade de 91 ans, présentant un infarctus du myocarde.

Résultats

On les appréciera en fonction des trois groupes.

1 - Chez les malades ayant présenté un accident vasculaire cérébral récent, on constate :

- 2 guérisons totales,
- 5 améliorations,
- 2 échecs (dont le décès du sujet de 91 ans ayant fait un infarctus du myocarde).

Il est à noter que l'amélioration porte plus sur les éléments psychiques : obnubilation, désorientation, mémoire, que sur les troubles moteurs ou dysarthriques.

2 - Dans le groupe des patients ayant présenté un accident vasculaire cérébral ancien avec d'importantes séquelles, à type d'hémiplégie, aucune amélioration n'a été constatée malgré un traitement de 48 jours pour certains.

3 - Dans la dernière série de malades qui rassembleraient des patients ayant des signes marqués de sclérose cérébrale, on obtient :

- 3 disparitions des manifestations pathologiques,
- 6 améliorations légères,
- 5 améliorations indiscutables,
- 3 échecs seulement.

On voit l'intérêt de ce traitement, particulièrement dans le dernier groupe où ces malades étaient à la limite de l'internement en service psychiatrique et présentaient en outre des troubles de la motricité rendant leur vie courante très difficile.

Le TRIVASTAL a permis la disparition des vertiges, de l'agitation, de l'insomnie et de manière plus générale des troubles du comportement ayant pour conséquence la réintégration de ces vieillards dans leur milieu familier et social.

L'amélioration des phénomènes mnésiques a été plus variable, ainsi que celle des troubles moteurs.

- TABLEAU N° 1
- TABLEAU N° 2
- TABLEAU N° 3

(pages suivantes)

M.J. DESRUELLES a conclu que cet essai thérapeutique poursuivi sur trente patients présentant des troubles vasculaires cérébraux prononcés avait montré qu'il était possible d'attendre du TRIVASTAL une action très sensible. Cette action était indiscutable dans les troubles vasculaires cérébraux constants et dans les manifestations de la cérébro-sclérose. Par contre, dans les anciens accidents vasculaires fixés, il ne fallait pas attendre de modifications importantes.

N°	Nom	Age	Sexe	DIAGNOSTIC	Posologie	RESULTAT
1	NUY...	68	F	Accidents cérébraux secondaires à des accès de tachycardie	4 c/j 18 j	Régression de la désorientation et de l'obnubilation.
2	BAR...	68	M	Ramollissement cérébral récent	4 c/j 19 j	Régression des manifestations psychiques et motrices.
3	SIK...	69	M	Hémiplégie vasculaire cérébrale, aphasie	4 c/j 78 j	Régression des accidents moteurs, persistance de l'aphasie et des troubles sphinctériens.
4	MAT...	69	M	Spasme vasculaire cérébral	3 c/j 29 j	Régression jusqu'à disparition de toute séquelle.
5	THI...	70	F	Accidents vasculaires cérébraux répétitifs	3 c/j 22 j	Persistance de troubles psychiques majeurs.
6	MET...	70	F	Accident vasculaire cérébral chez une hypertendue asystolique	4 c/j 12 j	Régression de l'état d'obnubilation.
7	VAM...	80	F	Hémiparésie brutale avec anarthrie chez une hypertendue	4 c/j 21 j	Régression de l'état d'obnubilation mais persistance hémiparésie et anarthrie.
8	ROW...	82	F	Eclipses cérébrales répétitives	4 c/j 32 j	Disparition de tout accident.
9	LEC...	91	M	Infarctus myocardique à forme cérébrale	4 c/j 7 j	Décès après une temporaire amélioration.

TABLEAU N° I

EVOLUTION CLINIQUE CHEZ 9 MALADES AYANT FAIT UN ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL RECENT ET TRAITES A L'AIDE DU TRIVASTAL.

N°	Nom	Age	Sexe	DIAGNOSTIC	Posologie	RESULTAT
10	BLA...	66	M	Séquelles d'hémiplégie vasculaire cérébrale	4 c/j 48 j	Pas d'amélioration sensible.
11	MOR...	71	M	Hémiplégie droite ancienne	4 c/j 21 j	Aucune amélioration.
12	DEV...	74	F	Hémiplégie chez une hypertendue ..	4 c/j 31 j	Pas de modification de l'hémiplégie.
13	FUM...	76	M	Séquelles d'hémiplégie ancienne ..	4 c j 29 j	Aucune amélioration.

TABLEAU N° II

EVOLUTION CLINIQUE CHEZ 4 MALADES AYANT DES SEQUELLES IMPORTANTES D'ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX ANCIENS ET TRAITES A L'AIDE DU TRIVASTAL.

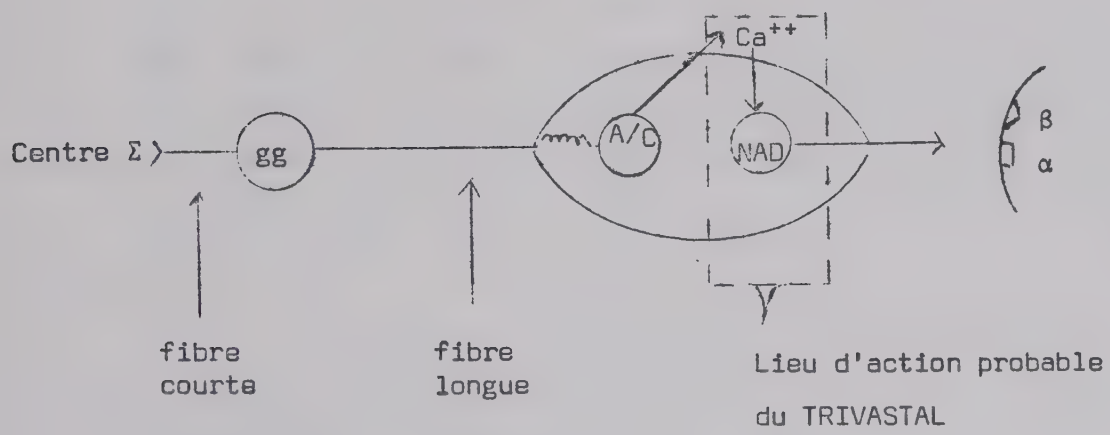
N°	Nom	Age	Sexe	DIAGNOSTIC	Posologie	RESULTAT
14	CUI....	60	F	Sclérose cérébrale, délire	3 c/j 18 j	Diminution agitation. Persistance autres troubles.
15	DUH...	62	M	Sclérose cérébrale, gros troubles mentaux	4 c/j 20 j	Amélioration mémoire et orientation.
16	DUQ...	63	M	Sclérose cérébrale, forme dépressive	4 c/j 45 j	Amélioration du comportement.
17	WAT...	63	F	Démence sénile, artériosclérose	3 c/j 29 j	Légère amélioration du comportement.
18	ROS...	69	F	Slérose cérébrale, asystolie	4 c/j 18 j	Absence d'amélioration.
19	VAN...	69	F	Sclérose cérébrale, obnubilation	4 c/j 22 j	Légère amélioration du comportement.
20	MAN...	72	F	Démence sénile, artériosclérose	4 c/j 24 j	Diminution de l'agitation.
21	QUI...	72	F	Vertiges d'origine vasculaire	3 c/j 16 j	Disparition des vertiges.
22	ENE....	73	F	Sclérose cérébrale, Parkinson	5 c/j 28 j	Amélioration des troubles psychiques.
23	COR...	76	M	Vertiges et insomnie, artériosclérose	3 c/j 16 j	Nette amélioration.
24	VAN...	77	F	Sclérose cérébrale, D.A.V.	4 c/j 17 j	Absence d'amélioration des signes cérébraux.
25	PAR...	78	F	Sclérose cérébrale, délire	2 c/j 22 j	Légère amélioration du comportement.
26	LEM...	82	F	Sclérose cérébrale, délire	3 c/j 18 j	Absence d'amélioration.
27	DUQ...	82	F	Vertiges d'origine vasculaire	4 c/j 16 j	Disparition des vertiges.
28	DEL....	87	F	Démence sénile	2 c/j 18 j	Légère diminution de l'obnubilation.
29	FON...	88	F	Sclérose cérébrale, agitation	3 c/j 16 j	Disparition de l'agitation.
30	DER...	90	F	Sclérose cérébrale, Parkinson	3 c/j 20 j	Diminution de l'hypersomnie.

TABLEAU N° III

EVOLUTION CLINIQUE CHEZ 17 MALADES PRESENTANT DES SIGNES MARQUES DE SCLEROSE CEREBRALE ET TRAITES A L'AIDE DU TRIVASTAL.

Nous avons démontré l'action clinique du TRIVASTAL. Mais comment l'expliquer ? C'est un vasodilatateur du type Bretylium. On sait que la plupart des vasodilatateurs sont des excitants des récepteurs béta ou des inhibiteurs de réception alpha (Hydergine, par exemple). Mais ceux-ci présentent de nombreux inconvénients : les alpha bloquent la tension artérielle, entraînant par reflus une augmentation de la fréquence cardiaque et une augmentation du débit cardiaque et de certains débits périphériques; malheureusement, cette action est fugace, le blocage des récepteurs alpha entraînant une dilatation du secteur veineux provoque une spoliation veineuse, d'où diminution de la quantité de sang de retour au coeur, d'où diminution du débit cardiaque et des débits périphériques. Les béta stimulateurs augmentent le débit et la fréquence cardiaques, d'où augmentation des débits périphériques, mais la consommation en oxygène du coeur est fortement augmentée. De plus, un surdosage de la médication entraîne une tachycardie telle que le coeur ne peut plus augmenter son débit, la vaso-dilatation périphérique entraînant alors une diminution de la pression artérielle sans amélioration circulatoire.

Le TRIVASTAL, lui, a des propriétés sympatholytiques qui semblent agir en empêchant l'action des ions Ca^{++}, par imperméabilisation des granules; en se plaquant contre celles-ci, il formerait une coque protectrice dont le Nad ne peut sortir.



Ce mécanisme qui est parfaitement valable pour la plupart des débits périphériques l'est beaucoup moins en ce qui concerne l'encéphale. On sait que l'influence vasoconstrictive du système sympathique y est faible et que la section de la chaîne sympathique cervicale ne provoque partiquement pas de changement du débit cérébral. Sauf chez le vasculaire où un tonus vasoconstricteur serait plus présent. On peut donc en déduire que le TRIVASTAL pourrait exercer une petite action par l'intermédiaire de ce mécanisme sympatholytique dans l'artériosclérose cérébrale.

Quant au tonus parasympathique ou vasodilatateur, il est discuté. Certains pensent qu'il prend naissance dans le bulbe rachidien, puis chemine dans la VIIe paire crânienne et fait relais dans le ganglion géniculé.

D'autre part, les expériences avec le TRIVASTAL ont démontré son efficacité dans l'artérite des membres inférieurs. Efficacité qui est le résultat de mécanismes d'action différents. D'une part, le produit exerce une action inhibitrice sur le tonus sympathique et d'autres part une action excitatrice sur le tonus propre de la paroi des vaisseaux. L'action inhibitrice sur le tonus sympathique lombaire est plus forte qu'au niveau du nerf splanchnique. Ainsi, dans le territoire fémoral, l'action sympatholytique l'emporte sur l'action excitatrice, d'où diminution de la résistance vasculaire. Dans le territoire splanchnique, l'action excitatrice sur le tonus de la paroi vasculaire l'emporte sur l'action inhibitrice sympatholytique, d'où augmentation de la résistance vasculaire. Au total, le débit fémoral est augmenté aux dépens du territoire mésentérique. Il est difficile d'imaginer que la mobilisation des réserves sanguines mésentériques puisse se faire au profit de la circulation cérébrale.

Le TRIVASTAL influence-t-il la pression artérielle de l'encéphale ? Celle-ci est environ égale à la pression humérale moyenne, mais elle est beaucoup plus sensible à toute variation que la pression artérielle générale de l'organisme. On pourrait donc ima-

giner la possibilité d'une action à ce niveau. L'expérience a prouvé que le Piribédil n'influence pas plus la pression artérielle cérébrale que la pression artérielle générale, et le débit cardiaque.

La résistance vasculaire, qui représente l'élément antagoniste de la vitesse de perfusion, dépend de plusieurs facteurs dont le plus important est le calibre des vaisseaux. Elle varie en sens inverse du diamètre suivant la formule $R = x / \pi_R 4$, c'est-à-dire plus précisément en fonction de l'inverse du carré de la surface de tranche des vaisseaux. Dans l'encéphale, cette résistance vasculaire est de valeur moyenne comparée aux autres organes. Elle est soumise à une régulation. L'administration de TRIVASTAL montre une accélération de la vitesse de circulation d'où la possibilité d'admettre une action de cette substance par l'intermédiaire de ce mécanisme. Mais en général, les variations de résistance de l'ancéphale sous l'influence des zones barosensibles telles les sinus carotidiens sont peu sensibles par rapport à celles des autres territoires de l'organisme. Ainsi certains auteurs ont considéré l'encéphale comme organe ne participant pas à la régulation de la pression artérielle. "Le cerveau ne sert pas, il est servi" (1).

KELLIS (1824) avait déjà étudié la circulation cérébrale et avait admis que le volume de la boîte crânienne ne peut varier. Les parois osseuses, la dure-mère imposent un volume fixe rempli par les cellules nerveuses, la névroglie, le liquide interstitiel et le liquide céphalo-rachidien, les méninges et la circulation cérébrale. Celle-ci ne peut donc varier globalement dans un sens ou dans l'autre. Toute vasodilatation artérielle entraînera une vasoconstriction veineuse. La quantité de sang est donc pratiquement invariable.

De ces diverses considérations, on peut en déduire que toute vasodilatation et augmentation du débit sont relativement mineure. (tout au moins chez l'homme normal).

---

(1) - GIBBS et LENNOX.

Si l'on considère l'anatomie et la vascularisation du cerveau, on s'aperçoit qu'elles diffèrent de celles des autres organes par la pluralité de leurs arrivées. Il n'y a pas un seul pédicule artériel mais quatre grosses artères :

- Les deux vertébrales et les deux carotides internes.

. Les artères vertébrales se réunissent pour former le tronc basilaire qui donne deux artères cérébrales postérieures.

. Des carotides internes partent les artères cérébrales antérieure et moyenne et l'artère choroïdienne antérieure.

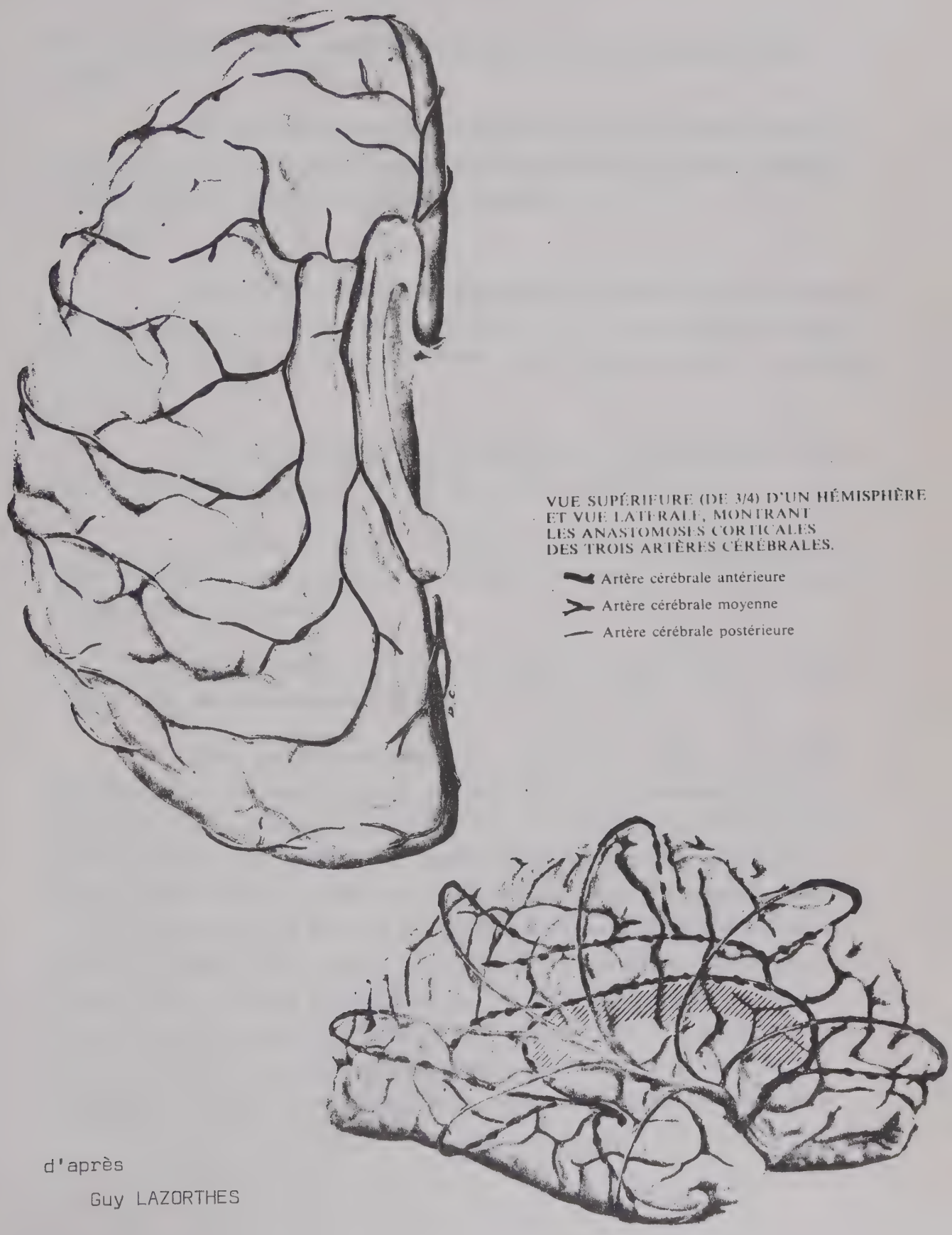
Les carotides internes et le tronc basilaire sont réunies par les artères communicantes antérieures et postérieures. Cette réunion forme le polygone de Willis, système privilégié par la possibilité de ses anastomoses et voies de suppléances en cas d'obstruction d'une de ces composantes. C'est le principal système de circulation collatérale. Il en existe d'autres :

. La carotide interne s'unit par l'intermédiaire de l'artère ophtalmique, à l'artère faciale et aux branches ethmoïdales de l'artère maxillaire interne qui sont des collatérales de la carotide externe.

. L'artère vertébrale s'unit par ses branches musculaires à l'artère occipitale qui est une collatérale de la carotide externe.

Enfin; le troisième système est constitué par les anastomoses corticales. Anastomoses qui, suivant les individus, sont sujettes à de grandes variations topographiques et fonctionnelles. Elles sont situées à la limite des artères cérébrales et le plus souvent virtuelles en cas de circulation normale

(Voir schéma page suivante)



VUE SUPÉRIEURE (DE 3/4) D'UN HÉMISPHÈRE
ET VUE LATÉRALE, MONTRANT
LES ANASTOMOSES CORTICALES
DES TROIS ARTÈRES CÉRÉBRALES.

- Artère cérébrale antérieure
- Artère cérébrale moyenne
- Artère cérébrale postérieure

d'après

Guy LAZORTHES

Au total : - anastomoses de la base,

- anastomoses extracrâniennes,

et - anastomoses corticales,

mais qui peuvent elles aussi être touchées par des processus dégénératifs.

On peut admettre que le TRIVASTAL pourrait faciliter et accélérer la mise en jeu de ces systèmes collatéraux en cas d'ischémie circulatoire cérébrale chronique ou subaiguë.

Nous avons invoqué des mécanismes uniquement circulatoires. Qu'en est-il au niveau métabolique. On sait que les principaux facteurs en dehors du débit vasculaire cérébral sont au nombre de deux : glucose et oxygène.

Le débit cérébral serait supérieur à 100 ml/100 g/mn, avec une consommation d'O_2 de 5 ml/100 g/mn, chez l'enfant.

A partir de 20 ans, le débit cérébral se stabiliserait autour de 50 à 55 ml/100 g/mn et la consommation d'O_2 de 3,34 ml/100g/mn, et ceci jusqu'à 50 ou 60 ans.

Par la suite, on trouve en général un débit et une consommation d'O_2 encore abaissés mais dans des proportions variables.

Dans l'artériosclérose, on constate au niveau statistique une diminution du débit sanguin cérébral et de la consommation d'autant plus importante que les signes cliniques de l'affection sont plus patents. Mais si J. ESPAGNO il semble bien exister une corrélation entre l'abaissement du débit sanguin cérébral et de la consommation d'O_2 d'une part et la gravité et l'ancienneté de l'artériosclérose cérébrale d'autre part, on peut observer parfois un défaut de parallélisme entre les faits biologiques et les faits cliniques. Tel sujet ayant un débit sanguin cérébral et une consommation d'oxygène abaissés ne présente pas obligatoirement de signes manifestes d'artério sclérose cérébrale, d'où l'intérêt en effet de mesurer la différence

artério-veineuse cérébrale en oxygène, son abaissement traduisant une diminution de la capacité d'extraction de l'O_2 malgré un débit réduit. On distinguera un stade d'insuffisance circulatoire compensée avec un débit sanguin cérébral abaissé et une différence artério-veineuse normale (= 6 à 7 volumes p. 100), ou augmenté traduisant une capacité d'adaptation de l'encéphale.

Un stade d'insuffisance circulatoire décompensée présentant, outre un débit sanguin cérébral abaissé, une chute de la différence artério-veineuse de l'O_2, le cerveau ne pouvant plus extraire une quantité normale ou subnormale d'O_2.

Ainsi, cette différence artério-veineuse en O_2 peut être considérée comme test fonctionnel si celle-ci reste basse alors que le débit diminue, les troubles parenchymateux l'emportent sur l'insuffisance circulatoire.

J. ESPAGNO et ses collaborateurs ont aussi étudié les effets sur l'encéphale d'un apport de glucose sous forme intraveineuse.

Ils ont constaté que cette perfusion entraînant chez les sujets normaux non seulement une augmentation de la captation du glucose et de ses métabolites par le cerveau, mais aussi de la différence artério-veineuse en O_2 et de la production de CO_2. Cette réponse est probablement une des plus perturbées en cas d'artériosclérose.

On a aussi étudié l'action du CO_2 sur les vaisseaux cérébraux et la corrélation possible avec le degré supposé d'artériosclérose cérébrale. L'administration d'air contenant de 5 à 7 p. 100 de CO_2 entraîne une vasoconstriction périphérique, excepté le coeur et l'encéphale. Chez ce dernier, on constate une vasodilatation considérable avec diminution de la résistance vasculaire cérébrale et augmentation du débit sanguin cérébral. Chez l'artérioscléreux, cette réponse est beaucoup moins sensible et probablement liée au fait que l'arbre vasculaire cérébral donne déjà sa réponse maximale, un effort supplémentaire ne pouvant alors être obtenu.

Monsieur le Professeur SOULAIRAC a commencé l'étude de l'action du TRIVASTAL associé au carbogène et au glucose. Le carbogène est un mélange d'O_2 et de CO_2 dont les proportions sont 4 à 8 % de CO_2 et le complément en O_2. Ce produit a déjà été utilisé par les pompiers et dans divers services de réanimation, le but étant de déterminer une stimulation par le CO_2.

L'étude clinique ne comporte actuellement que 3 malades. Il s'agissait de personnes âgées ayant un long passé psychiatrique où on ne pouvait en premier lieu incriminer l'artériosclérose.

1 - M. BL..., 78 ans. Etat d'affaiblissement intellectuel chez un malade traité depuis 1939 pour psychose maniaco-dépressive.

2 - M. DUF..., 69 ans. Idées délirantes de persécution et de préjudice. Personnalité idiopathique. Affaiblissement intellectuel.

3 - LONG..., Détérioration intellectuelle avec troubles mnésique et apragmatisme. Sédation de l'activité délirante. Impossibilité de vie autonome.

Le TRIVASTAL était administré sous forme I.M., 3 ampoules, 1 ampoule tous les quarts d'heure.

Le glucose était administré per os : 100 g.

Le carbogène était donné à la dose de 13 1/mn pendant 1 mn, puis renouvellement de cette même dose une demi-heure après.

Voici les résultats obtenus :

(voir tableau page suivante)

T R I V A S T A L

Sans changement Aggravation amélioration	DUFER	BLIN	LONGHI
STANDART	Rythme α de 8 - 9 c/s assez abondant, régulier et bien organisé.	Rythme α lent et installé de 7 - 9 c/s, ondes lentes θ - Δ , tantôt droites, tantôt gauches + ou - régulières.	Rythme α de 8 - 9 c/s abon- et symétrique bien organisé tracé un peu lent.
GLUCOSE	Le tracé reste relativement stable avec un rythme α de 7 - 9 c/s un peu mal organisé	Nette aggravation E.E.G., Le rythme α est plus lent 7 c/s. Les ondes lentes Δ sont plus nombreuses irrégulières, diffuses.	Pas de modification notable pendant et après l'injection.
CARBOGENE	Pas de modification.	L'inhalation de carbogène accentue les ondes lentes Δ postérieures.	Pas de modification E.E.G. décelable pendant et après inhalation par 2 fois de carbogène.
GLUCOSE + Surcharge TRIVASTAL	Tracé un peu moins stable rythmeα légèrement plus labile . Pas de nette modification	Le tracé reste perturbé ondes lentes Δ diffuses et rythme lent de 7 c/s sans modification nette.	Le tracé reste identique avant et après injection, rythme α un peu lent de 8 c/s.
CARBOGENE + Surcharge TRIVASTAL	Tracé stable rythme α de 8 -9 c/s ample et abondant	Perturbations toujours importantes, ondes lentes diffuses et rythme α lent. Pas de modication nette.	Le tracé reste identique rythmeα de 8 - 9 c/s ample abondant, symétrique avant et après les épreuves.

Les appréciations sont faites par rapport au tracé standard du malade.

Que conclure sur l'E.E.G. ?

Sur trois cas, on remarque que :

. l'épreuve : glucose + Trivastal par rapport à l'épreuve glucose n'apporte pratiquement pas de changement.

. l'épreuve : carbogène + Trivastal par rapport au carbogène simple montre une sensible amélioration.

Cependant, les épreuves glucose simple ou carbogène simple montrent souvent, par rapport au tracé standard, une aggravation du tracé.

Ces aggravations du tracé sont représentées par un rythme plus lent, des ondes delta, une désorganisation du tracé. Mais cela prouve aussi que le tracé "bouge" et que d'une certaine manière il n'y a pas irrécersibilité du tracé; la preuve est est d'ailleurs que les tracés d'E.E.G. sous TRIVASTAL simple étudié sur 17 malades ont subi chez les patients qui devaient être améliorés une désorganisation préalable pendant le premier mois environ. Ainsi, ce dont on doit tenir compte dans l'immédiat, c'est non pas la qualité du changement du tracé de l'E.E.G., mais le fait qu'il y ait changement.

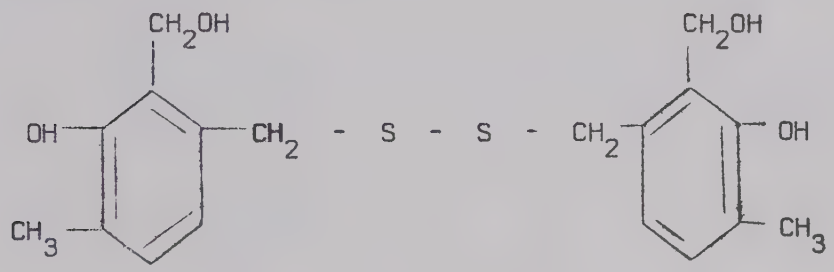
oOo

D E U X I E M E P A R T I E

L'ENCEPHABOL

****

L'encéphabol est une molécule originale à activité neurotrope : le chlorhydrate de pyritinol, dérivé de la vitamine B_6 :



N

Une étude clinique a été entreprise par le Professeur Agrégé R. TRICOT. Celle-ci portait sur 30 malades, en grande majorité âgés. On pouvait répartir ces patients en trois groupes suivant les conditions pathologiques qu'ils présentaient :

1 - Accidents vasculaires cérébraux récents ischémiques ou hémorragiques.

2 - Insuffisance vasculaire cérébrale chronique incluant aussi les états de démence artériopathiques et les bouffées délirantes ou excito-motrices qui peuvent en émailler l'évolution, les céphalées, les vertiges d'origine athéromateuses, les syndromes lacunaires.

3 - Syndromes dépressifs et psychasténiques d'origine non vasculaire et états cachectiques et asthéniques d'origine diverses.

La surveillance biologique portait sur les éléments suivants :

- Glycémie,
- Urée,
- Ionogramme sanguin,
- Recherche d'albumine,
- Ionogramme urinaire,
- N.F.S.,
- L'électrocardiogramme a été systématiquement enregistré.

L'étude portait, d'une part sur l'efficacité thérapeutique, d'autre part sur la tolérance.

Au total, ce rapport donne l'utilisation de l'ENCEPHABOL sur les diverses manifestations de l'athérome cérébral chez des malades âgés.

OBSERVATION N° 1 - Madame LET..., 75 ans -

Cérébrosclérose, troubles amnésique dominants, pas de déficit moteur. Ulcère de la jambe d'origine veineuse. Signes périphériques de sclérose vasculaire. Interrogatoire difficile en raison des troubles de la mémoire.

Poids : 60 kg. T.A. 16/9.

Traitement : 3 dragées par jour pendant 41 jours.

Après 41 jours de traitement, on notait une amélioration indiscutable portant sur l'état général : les troubles amnésiques et l'humeur, activité et coopération bien améliorés.

Poids : 61 kg. - T.A. : 13,5/8,5.

---- Résultat favorable.

Tolérance parfaits.

OBSERVATION N° 2 - Madame CHR..., 88 ans -

Bronchopneumopathie aiguë, asthénie physique et psychique, note dépressive avec anorexie. Pas de signes neurologiques en foyer.

Poids : 35,2 kg. T.A. : 19/9,5.

Traitement : 3 dragées par jour, pendant 40 jours.

Evolution favorable en 15 jours, après guérison de l'épisode bronchique; coopération meilleure, vigilance accrue, disparition de l'élément dépressif. La malade rentre chez elle, très améliorée.

Poids : 36,2 kg T.A. : 17/9.

---- Résultat favorable.

Tolérance excellente.

OBSERVATION N° 3 - Madame GAS..., 53 ans -

Cardiopathie valvulaire mitrale rhumatismale. Sténose mitrale bien tolérée. Embolie cérébrale traduite par une paralysie faciale transitoire en Novembre 1967. Traitement anticoagulant au cours duquel on associe le lendemain de l'épisode embolique de l'ENCEPHABOL.

Poids : 40,3 kg. T.A. : 16/6.

Traitement : 3 dragées par jour, associé au traitement anticoagulant et la quinidine.

Efficacité difficile à juger, en raison de la régréssion rapide des signes neurologiques d'origine embolique, dès le début du traitement.

---- Résultat assez favorable.

Tolérance parfaite.

OBSERVATION N° 4 - Madame FRA..., 61 ans -

Altération progressive de l'état général. Prostration, adynamie. Elément dépressif, troubles nutritionnels. Anorexie marquée. Gastrectomie ancienne. Anémie hypochrome de moyenne importance, enquête radiologique digestive.

Traitée symptomatiquement (fer et transfusion).

Poids : 39,1 kg. T.A. : 11/7.

Pâleur, maigreur.

E.E.G. : aspect irritatif, pas de signes de lésions localisées.

Traitement : 3 dragées pendant 55 jours.

Evolution favorable : réparation de l'anémie,
disparition de l'anorexie.

Poids : 43,6 kg.

La malade, très améliorée, regagne son domicile.

Tolérance parfaite.

Résultat favorable.

OBSERVATION N° 5 - Madame KER..., 74 ans -

Cérébrosclérose dégénérative. Syndrome pyramidal diffus sans signes en foyer, participation extra-pyramidale (akinésie). Impotence fonctionnelle marquée malgré l'absence de paralysie. Antécédents d'hémiplégie il y a cinq ans.

T.A. : 16/8 - Poids : 48 kg.

E.E.G. : normal.

Traitement : 4 dragées par jour pendant 35 jours.

Evolution favorable, légère amélioration neurologique, l'impotence fonctionnelle a diminué.

T.A. : 13,5/6 - Poids : 47 kg.

Tolérance parfaite.

Résultat : assez favorable.

OBSERVATION N° 6 - Madame POP..., 80 ans

Troubles psychiques de la sénéscence, amnésie antérograde, désorientation temporo-spatiale. Pas de signes neurologiques en foyer. Accès spontanés d'agitation motrice, athérosclérose périphérique diffuse. Bronchite chronique surinfectée.

Poids : 68 kg. T.A. : 16/8.

Traitement : 3 dragées par jour pendant 12 jours.

Légère amélioration portant notamment sur l'agitation psycho-motrice.

Pas d'amélioration des troubles amnésiques.

La malade rentre chez elle au bout de 15 jours.

Tolérance bonne.

Efficacité moyenne.

OBSERVATION N° 7 - Madame MAM..., 81 ans.

Hypertension artérielle modérée compliquée d'insuffisance ventriculaire gauche bien contrôlée par le traitement tonicardiaque.

Vertiges, asthénie psychique et physique depuis quelques mois. Pas de signes neurologiques objectifs, douleurs articulaires rattachées à une pseudo-polyarthrite rhizomélique.

Poids : 58 kg. T.A. :
Poids : 58 kg. T.A. : 18/9.

Traitement : 3 dragées par jour pendant 10 jours.

Nette amélioration de l'état général. Effet excellent sur l'asthénie.

La malade rentre chez elle en bon état.

Poids : 58,6 kg T.A. : 15/7.

Tolérance bonne.

Résultat favorable sur l'asthénie psychique.

OBSERVATION N° 8 - Madame MOU..., 78 ans -

Troubles psychiques de la sénescence : confusion mentale avec désorientation temporo-spatiale, amnésie des faits récents,pas de

délire. Asthénie physique, mais sans déficit moteur. Syndrome pyramidal irritatif aux 4 membres, terrain athéromateux, insuffisance aortique "artérielle" d'importance modérée.

Poids : 58 kg. T.A. : 21/11.

Traitement : 3 dragées par jour pendant 16 jours.

Nette amélioration du syndrome confusionnel. La malade donne la date excacte. Le contact est plus facile. Régression de l'asthénie.

Poids : 59 kg. T.A. : 14/7.

Tolérance parfaite.

Résultat bon.

OBSERVATION N° 9 - Madame LEC..., 92 ans -

Hospitalisée pour cachexie carcinomateuse, énorme masse tumorale inguinale avec éléphantiantiasis. Altération sévère et progressive de l'état général. Bouffées délirantes. Tachyarythmie complète.

Traitement : Encéphabol auquel on associe antibiotiques et corticoïdes. Action plutôt favorable sur le syndrome psychique. La bouffée délirante s'estompe. Mais pas d'amélioration de l'asthénie physique et psychique.

Tolérance excellente.

Résultat favorable.

OBSERVATION N° 10 - Madame DEB..., 73 ans.

Accident vasculaire cérébral récent chez une hypertendue : hémi-parésie droite à prédominance brachio-faciale, pas d'aphasie évidente, mais troubles importants de la conscience, torpeur alternant avec des accès d'agitation.

T.A. : 21/9.

Traitement : 3 dragées par jour pendant 21 jours, associé à la kinésithérapie.

Evolution favorable : régression des signes déficitaires moteurs. L'état de conscience est surtout très amélioré. La malade répond aux questions. Contact plus facile, disparition de l'agitation des premiers jours.

T.A. : 18/10.

Tolérance parfaite.

Résultat : bon.

OBSERVATION N° 11 - Madame GOE..., 83 ans.

Insuffisance cardiaque congestive par insuffisance mitrale récemment décompensée. Manifestations psychiques associées : agitation, idées délirantes oniriques, délire de persécution.

Poids : 68,2 kg T.A. : 9/5.

Traitement : 3 dragées par jour, pendant 30 jours.

L'évolution déterminée par la progression des signes d'insuffisance cardiaque et de l'altération de l'état général. On ne note aucune amélioration sur le plan psychique. Arrêt du traitement.

Poids : 63 kg. T.A. : 9/6.

Tolérance bonne.

Résultat nul.

OBSERVATION N° 12 - Madame REG..., 85 ans.

Perte de connaissance spontanée ayant motivé l'hospitalisation. A l'examen, pas de troubles moteurs. Accès d'agitation psycho-motrice fréquents. Syndrome confusionnel dominé par la désorientation temporo-spatiale. Cataracte bilatérale.

Poids : 43,4 kg. T.A. : 22/9

Traitement : 3 dragées par jour pendant 16 jours.

Après réhydratation et traitement de l'agitation, on institue au bout de 15 jours le traitement par ENCEPHABOL en raison de la persistance du syndrome confusionnel et de l'adynémie.

Bonne efficacité, amélioration de l'état général et surtout de la confusion mentale. La malade rentre chez elle améliorée.

Poids : 44 kg. T.A. : 17/7.

Tolérance parfaite.

Résultat : bon.

OBSERVATION N° 13 - Madame HOU..., 84 ans -

Accidents ischémiques à répétition à type d'hémiparésie transitoire depuis un mois. Optasie pendant quelques heures récemment. A l'examen, souffle carotidien gauche de forte intensité. Bronchite infectieuse. Pas de déficit moteur actuel.

Poids : 38,5 kg. T.A. : 16,5/8.

Traitement : 3 dragées par jour pendant 15 jours.

L'évolution est très favorable; aucune réaction neurologique n'est enregistrée pendant l'hospitalisation : effet très notable sur le comportement affectif, notamment sur la tendance dépressive et également sur le sommeil.

Poids : 39,6 kg. T.A. : 13/6.

Tolérance : parfaite.

Résultat : bon.

OBSERVATION N° 14 - Madame COU..., 75 ans -

Insuffisance vasculaire cérébrale. Chutes répétées, désorientation, syndrome pyramidal irritatif des membres inférieurs, arythmie complète par fibrillation auriculaire ancienne.

Poids : 50 kg. T.A. : 17/8.

Traitement : 3 dragées par jour pendant 10 jours.

Légère amélioration de l'état encéphalique, vigilance accrue, désorientation moins accentuée. Le malade rentre chez elle au bout de 10 jours.

Résultat = moyen

Tolérance : parfaite.

OBSERVATION N° 15 - Madame LEB..., 83 ans -

Troubles psychiques d'ancienneté imprécise, lenteur de l'idéation, amnésie antérograde, pas de signes neurologique en foyer. Troubles digestifs récents rapportés à un ulcère de la petite courbure.

Poids : 47,1 kg. T.A. : 16/8.

Traitement : 3 dragées par jour pendant 10 jours.

Etat psychique inchangé, mais apparition d'un syndrome subocclusif pour lequel la malade est transférée en chirurgie.

Poids : 47 kg. T.A. : 18/8.

Tolérance bonne.

Résultat nul, mais à interpréter en fonction du contexte gravissime.

OBSERVATION N° 16 - Madame BEY..., 78 ans.

Bronchopneumopathie chronique. Poussée de surinfection broncho-alvéolaire avec coeur pulmonaire aigu, régressive sous antibiotique. Artériopathie diffuse : artérite chronique des membres inférieurs, insuffisance coronarienne, souffle carotidien gauche.

Accident ischémique cérébral avec hémiparésie gauche d'évolution rapidement défavorable, marquée par l'apparition de troubles neuro-végétatofs sévères et une poussée d'insuffisance cardiaque concomitante.

Poids : 35,9 kg.

Traitement : On associe à la réhydratation et aux toni-cardiaques 3 dragées par jours pendant 10 jours.

Evolution défavorable. Coma persistant. Aggravation des troubles moteurs et végétatifs

Décès 10 jours après l'accident cérébral.

Tolérance : R.A.S.

Efficacité nulle.

OBSERVATION N° 17 - Madame COU..., 68 ans.

Malade admise pour image pulmonaire sous-claviculaire droite. Asthénie. Troubles du comportement de type hypomaniaque, revendications, agitation, mais sans évidence de déficit intellectuel. Pas de signe neurologique objectif.

Poids : 68 kg. T.A. : 12/7.

Traitement : 3 dragées par jour pendant 15 jours.

Aucun effet sur les troubles du comportement.

La malade sort sur sa demande au 15ème jour.

Poids : 69 kg. T.A. : 11/7.

Tolérance parfaite.

Résultat nul.

OBSERVATION N° 18 - Madame VAU..., 72 ans -

Flutter auriculaire récent avec insuffisance ventriculaire gauche, traitée médicalement. Anxiété, émotivité, tendance dépressive, insomnie. Pas de signes neurologiques en foyer.

Poids : 56,6 kg. T.A. : 18/8.

Traitement : 3 dragées par jour pendant 40 jours.

Amélioration certaine sur l'insomnie, moins nette sur l'état dépressif. Elle regagne son domicile au terme du traitement.

Poids : 52 kg. T.A. : 11/5.

Résultat : assez favorable.

Tolérance bonne; l'élévation modérée de l'azotémie ne semble pas imputable au traitement, l'insuffisance rénale étant constatée dès l'entrée.

OBSERVATION N° 19 - Madame VAN..., 65 ans -

Syndrome lacunaire chez une hypertendue de longue date, chutes spontanées fréquentes, syndrome extra-pyramidal, Parkinson gauche avec tremblement et hypertonie d'égale importance. Obésité. Ralentissement psycho-moteur évident.

Poids : 83,5 kg. T.A. : 21/8.

Traitement : 4 dragées par jour pendant 34 jours.

Evolution nettement favorable sur les signes extra-pyramidaux akinétiques : à l'entrée, la malade pouvait à peine se lever; enfin de cure, elle marchait de façon quasi normale. Nette régression de l'hypertonie, effet plus discret sur le trenblement.

Poids : 80,5 kg. T.A. : 16/9.

Tolérance parfaite.

Résultat favorable.

OBSERVATION N° 20 - Monsieur JUB..., 32 ans -

Malade hospitalisé au décours d'une hématurie qui sera rapportée à une cystite hémorragique. Bilan radiologique et fonctionnel rénal normal. On est frappé par les troubles hypochondriaques avec tendance dépressive nette : antécédents récents d'épisode hystérique traité par neuropeltique un an auparavant.

Poids : 74,4 kg. T.A. : 15,5/9.

Traitement : trois dragées par jour pendant 26 jours.

On ne note une certaine amélioration neuropsychique portant sur l'élément dépressif; il faut cependant noter l'effet favorable sur l'anxiété du malade, de la négativité de l'enquête étiologique de l'hématurie qui a certainement également contribué à la diminution de l'anxiété.

Poids : 73 kg. T.A. : 12/8.

Tolérance : excellente.

Résultat : bon.

OBSERVATION N° 21 - Madame FOU..., 62 ans -

Lipothymie à son domicile; céphalées depuis quelques jours. Signes neurologiques objectifs de type pyramidal irritatif aux quatre membres sans déficit moteur.

Hypertonie, antécédents d'hématémèse secondaire à l'absorption prolongée d'aspirine, petite hernie hiatale. Poussée d'insuffisance ventriculaire gauche d'origine artérielle (tracé électro-cardiographique d'ischémie antérolatérale).

Poids : 71 kg. T.A. : 11,5/7.

Traitement : 3 dragées par jour pendant 10 jours.

Résultat difficile à juger, le malade étant sortie au bout de 10 jours.

Poids : 74 kg. T.A. : 12/7.

Tolérance parfaite.

Résultat difficile à juger. Plutôt favorable.

OBSERVATION N° 22 - Madame LEC..., 52 ans -

Malade admise pour perte de connaissance de caractère imprécis, pas d'évidence de comitialité, électro-encéphalogramme normal au décours de la crise, nervosité, tremblement des extrémités, neurotonie, troubles de l'attention, tendance dépressive, désorientation temporo-spatiale. Pas de trouble neurologique objectif. L'origine éthylique des troubles encéphaliques paraît probable.

Poids : 54,7 kg. T.A. : 11,5/7.

Traitement : 4 dragées par jour pendant 10 jours.

L'évolution est favorable : l'amélioration porte sur l'élément dépressif; contact plus facile; les accès de pleurs, constatés à l'entrée, disparaissent. Par contre, alors que les troubles de l'humeur se sont améliorés, on ne note pas de changement en ce qui concerne l'altération de la mémoire et de l'attention.

Poids : 55,5 kg. T.A. : 10/6.

Résultat : dissocié. Assez favorable.

Tolérance : parfaite.

OBSERVATION N° 23 - Madame TIN..., 86 ans -

Admise pour intoxication récente à l'oxyde de carbone : troubles psycho-sensoriels variés, légère désorientation, agitation

motrice, céphalées, légère hypertonie à type extra-pyramidal aux quatre membres à l'examen neurologique.

T.A. : 18/10.

Traitement : 4 dragées par jour pendant 4 jours.

Le traitement a été prescrit à titre symptomatique contre les céphalées. Au bout de 48 heures, céphalées et hypertonie ont disparu. Certes, l'oxygénothérapie et la soustraction au gaz toxique sont ici les éléments essentiels du traitement, mais il nous paraît opportun de souligner l'effet de la drogue sur les céphalées. La malade rentre chez elle au bout de 4 jours.

T.A. : 14/8.

Tolérance parfaite.

Résultat : bon.

OBSERVATION N° 24 - Madame FOUD..., 84 ans -

Admise pour altération de l'état général : tableau de grande cachexie dû à des conditions de sous-alimentation chronique. Examen clinique somatique par ailleurs négatif. Troubles de l'attention, désorientation temporelle.

Poids : 35 kg. T.A. : 11,5/6.

Traitement : 4 dragées par jour pendant 15 jours, associé au Durabolin et à la réalimentation.

Au bout de 15 jours de ce traitement sur le plan psychique, la malade répond correctement quand on lui demande la date; l'état général s'est nettement amélioré.

Poids : 35,5 kg. T.A. : 16/7.

Tolérance parfaite.

Résultat favorable.

OBSERVATION N° 25 - Monsieur FRA..., 77 ans.

Hospitalisé pour perte de connaissance.

A l'entrée, tableau de confusion mentale, désorientation temporo-spatiale, déficit intellectuel certain, incontinence sphinctémarquée, pas de signes neurologique en foyer.

Poids : 59 kg. T.A. : 15/8.

Traitement : 4 dragées par jours pendant 28 jours.

Evolution : persistance de la désorientation et de la détérioration mentale. Amélioration franche du contrôle sphinctérien et et de l'état général.

Poids : 59 kg. T.A. : 14/9.

Tolérance parfaite.

Résultat : nul sur le déficit intellectuel, mais indiscutable sur les troubles sphinctériens et l'état général.

OBSERVATION N° 26 - Madame BAU..., 77 ans -

Hémiparésie gauche récente avec perte de connaissance chez une hypertendue. Antécédent d'infarctus myocardique 10 ans auparavant.

T.A. : 24/13,5.

Traitement : 4 dragées par jour pendant 10 jours.

Après 10 jours de traitement, récupération motrice pratiquement nulle. Mais la brièveté de la cure ne permet pas de conclusion.

T.A. : 20/11.

Tolérance parfaite.

Résultat nul.

OBSERVATION N° 27 - Madame BOI..., 86 ans -

Lipothymie et perte de connaissance ayant motivé l'hospitalisation. Altération quasi cachectique de l'état général qui est rapportée à une tumeur du sein droit (squirrhe atrophique droit). Examen neurologique normal.

Poids : 35 kg. T.A. : 14/7.

Traitement : 4 dragées par jour pendant 33 jours + régime hyperprotidique. Après 33 jours de traitement, on note une amélioration de l'état général et on envisage la cure chirurgicale de la lésion néoplasique.

Poids : 37 kg. T.A. : 13/8.

Tolérance bonne.

Résultat bon.

OBSERVATION N° 28 - Madame GOU..., 85 ans -

Cérébrosclérose avancée avec troubles sphinctériens marqués, déficit intellectuel. Hospitalisation justifiée par une escarre sacrée secondaire à une fracture de la jambe.

T.A. : 13/7

Traitement : 3 dragées par jour pendant 17 jours.

Aucun effet sur l'incontinence sphinctérienne et les signes déficitaires corticaux, pas d'amélioration de l'état général.

Tolérance : bonne.

Résultat nul.

OBSERVATION N° 29 - Madame CAR..., 74 ans -

Malade hospitalisée au décours d'une lipothymie suivie de chute. Ralentissement psychomoteur depuis plusieurs années. Par

ailleurs, insuffisance cardiaque d'origine ischémique évoluant depuis 15 ans. Syndrome pyramidal diffus irritatif des quatre membres.

Poids : 58,5 kg. T.A. : 13/8.

Traitement : 3 dragées par jour pendant 13 jours.

On ne relève aucune amélioration pendant la durée du traitement sur le syndrome lacunaire. Poussée d'insuffisance cardiaque congestive en cours d'hospitalisation.

Résultat nul.

Tolérance bonne.

OBSERVATION N° 30 - Monsieur HUE..., 80 ans.

Nécrose myocardique septale massive récente d'évolution favorable. Au bout de 15 jours d'évolution, on entreprend le traitement par Encéphabol en raison d'une tendance dépressive. Pas de signes neurologiques objectifs.

T.A. : 15/8.

Traitement : 3 dragées par jour pendant 32 jours.

Résultat favorable. La note dépressive qui avait justifié le traitement a actuellement disparu. La malade doit partir en maison de convalescence.

T.A. : 12/6.

Tolérance bonne.

Résultat favorable.

oOo

C O M M E N T A I R E S

La dose quotidienne utile et efficace semble de 3 dragées par jour. La prescription d'une posologie quotidienne de 4 dragées n'a pas montré de supériorité en ce qui concerne la rapidité d'obtention d'améliorations cliniques.

La durée du traitement semble, pour être bénéfique, demander 10 à 30 jours selon les cas.

Les 30 observations se répartissent de la façon suivante :

a - Manifestations sévères de la cérébrosclérose :

21 observation comportent :

- 5 accidents vasculaires déficitaires récents,
- 3 syndromes lacunaires,
- 7 démences entéropathiques,
- 1 syndrome parkinsonien,
- 5 syndromes organopsychiques séniles variés (syndrome sépressif, troubles de la mémoire sur terrain athéromateux).

b - Syndromes dépressifs et psychasthéniques d'origine non vasculaire : 6 cas.

c - Cachexies d'étiologies variées : 3 cas.

On fera la distinction dans le premier groupe de malades entre, d'une part les accidents aigus de l'insuffisance vasculaire (hémorragie, ramollissement), et d'autre part les états de détérioration progressive secondaire à l'athérome cérébral. Et c'est dans ce dernier groupe que l'indication paraît la meilleure.

Dans l'ensemble, on note :

15 résultats favorables	50 %
6 résultats assez favorables	20 %
1 résultat discutable	3 %
8 résultats nuls	27 %

RESULTATS EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE

a - Accidents vasculaires cérébraux récents :

Sur 5 observations, 3 résultats favorables et assez favorables et 2 échecd, mais l'évolution des plus variée des accidents vasculaires aigus ne nous permet pas d'affirmer un rôle déterminant de l'ENCEPHABOL.

b - Troubles chroniques cérébraux d'origine athéromateuse :

Sur 16 observations, on note 10 cas favorables et assez favorables, 1 discutable et 5 échecs.

A l'intérieur de cette catégorie se rangent 7 cas de démence artériopathique. Les résultats montrent 4 améliorations et 3 échecs. Il semble que l'efficacité du produit soit partiellement mis en évidence sur les symptômes confuso-oniriques, le comportement général, l'asthénie physique et dans quelques cas sur les troubles sphinctériens.

On notera aussi 1 syndrome parkinsonien nettement amélioré où l'encéphabol a paru jouer sur l'akinésie et l'hypertonie.

Dans le groupe constitué par les désordres mineurs de la sénilité (tendance dépressive), céphalées, bradypsychie, anorexie ...), on obtient 3 améliorations sur 5.

c - Syndromes dépressifs d'origine non vasculaire :

Nous constatons 5 résultats favorables et 1 assez favorable sur 6 cas traités.

Dans le groupe des cachexies, 2 cas sur 3 montrent une action favorable portant sur l'état général (mais d'autres médications étaient associées).

Tolérance :

Parfaite : pas de troubles digestifs,

pas d'état d'hyperexcitation,

pas de néphrotoxicité,

pas d'hématotoxicité.

CONCLUSIONS

L'ENCEPHABOL a donné 70 % de résultats favorables chez des malades dont le point commun était le vieillissement, qu'il s'agisse d'accidents vasculaires aigus cérébraux, de manifestations chroniques de l'athérosclérose cérébrale, de syndromes dépressifs et psychasthéniques. (Nous éliminons volontairement le dernier groupe qui était composé d'états cachectiques ou l'encéphabol n'est qu'une médication secondaire).

La meilleure indication thérapeutique semble être constituée par les troubles neuropsychiques de l'athérosclérose cérébrale et les diverses manifestations psychiques de la sénescence.

Dans les accidents aigus cérébro-vasculaires, l'encéphabol pourra être considéré comme une médication d'appoint.

oOo

Une autre étude a été entreprise dans le domaine de la Gériatrie par Messieurs HERBOUILLE et CHARBONNEL dans le Service des vieillards du C.H.U. de Nantes.

L'encéphabol a été prescrit chez 50 vieillards dont la plupart ont suivi une cure de 2 à 5 mois.

Le but de cette étude était de tester l'action psychique de cette médication chez des malades présentant :

1 - l'involution seule,

2 - une insuffisance circulatoire cérébrale, soit latente, soit le plus souvent manifestée par des antécédents vasculaires à type d'éclipses cérébrales à répétition ou d'hémiplégie.

3 - un isolement social.

Modalités de traitement :

3 dragées par jour, durant 2 à 5 mois.

Contrôle des résultats :

1 - Sur l'observation clinique :

changement de l'humeur,

changement de la présentation, du comportement.

2 - Test psychométrique : en l'occurrence le Wechsler-Bellevue.

Tolérance du traitement :

Chez tous ceux qui les ont acceptés et reçus pendant un délai de 2 à 5 mois, la tolérance a été parfaite tant sur le plan physique que psychique (pas d'épisode délirant ni d'agitation maniaque ou syndrome dépressif).

oOo

R E S U L T A T S

Chez 12 de ces patients, on a obtenu des résultats positifs.

OBSERVATION N° 1 - Madame M..., 51 ans -

Admise dans le Service à la suite d'une encéphalopathie éthylique avec un état confusionnel, syndrome de Korsakoff, polynévrite éthylique la rendant non seulement inapte à son travail de plongeuse, voire incapable de vivre hors de l'hôpital. Malgré un séjour de deux mois en Service de neurologie et vitaminothérapie de groupe B à dose forte, lors de l'essai thérapeutique, nous constatons :

- un état général médiocre, une amyotrophie considérable des membres inférieurs rendant la marche pratiquement impossible;

- des troubles massifs de la mémoire;

- un état d'hébétude qui rend l'interrogatoire très pénible et incomplet.

Après 4 mois de traitement, nous observons :

- une transformation de l'état général qui est devenu satisfaisant, puisque le gain de poids est de plus de 6 kilos et surtout une amélioration indiscutable de l'état psychique qui est littéralement transformé.

La maladie apparaît plus vivante et éveillée, son mutisme a fait place à une conversation plus facile; elle se dit heureuse de

pouvoir s'occuper dans la salle, s'entend bien avec ses voisines, fait des projets pour sa sortie de l'hôpital; de fait, sa famille demande à la reprendre pour lui trouver un nouvel emploi d'ici quelques temps; l'état de la malade est tel que nous autorisons volontiers sa sortie.

L'amélioration du test de Wechsler est parallèle et confirme la bonne impression clinique.

L'échelle verbale et Q.I. correspondant passent de 42 à 47 et de 100 à 105.

L'échelle de performance de 25 à 45 et le Q.I. de 88 à 113.

L'échelle complète de 67 à 92 avec un Q.I. passé de 94 à 109.

Conclusion : Excellent résultat sur l'état général et sur tout l'état psychique.

OBSERVATION N° 2 - Madame L..., 84 ans -

Au départ, il s'agit d'un état de cérébrosclérose diffuse avec démarche à petits pas, refus de communication avec l'entourage, grosse dysarthrie, inactivité totale, la malade restant prostrée sur sa chaise ou dans son lit à longueur de journée.

Après 4 mois de traitement, on note que la malade marque un certain intérêt pour l'entourage et la vie de la salle; elle parle plus facilement et plus volontiers.

Parallèlement, l'amélioration de l'état général, de l'appétit, de l'état de nutrition est certaine.

La deuxième passation du test de Weschler montre un Q.I. qui est cette fois celui d'un niveau moyen d'intelligence et l'échelle verbale, malgré la dysarthrie, passe de 20 à 32.

Conclusion : Résultat positif certain, indiscutable.

OBSERVATION N° 3 - Madame P..., 78 ans -

Il s'agit essentiellement de grosses séquelles d'une hémiplégie gauche.

Avant le traitement, bien que l'état général soit resté satisfaisant, on note un état dépressif mineur fait de tristesse et de découragement sans espoir d'amélioration, s'accompagnant d'un intérêt nul pour l'entourage et d'une certaine opposition que traduit la mauvaise collaboration avec le psychologue lors du passage du premier test.

Après 4 mois de traitement, la malade est plus éveillée et s'intéresse de nouveau au monde extérieur. Ceci est attesté par l'amélioration des épreuves d'information et de similitude. Contrairement au premier examen, la malade montre une certaine attention, une bonne volonté évidente et une grande persévérance pour répondre aux questions.

Après l'arrêt du traitement, l'état de cette malade a continué de s'améliorer.

Conclusion : Amélioration certaine et durable de l'état psychique.

OBSERVATION N° 4 - Madame M..., 72 ans -

Pas d'antécédent d'accident vasculaire, mais l'état général est médiocre; il existe une colite chronique spasmodique où prédomine la constipation et une infcetion urinaire récidivante. La malade refuse de se lever en dehors des heures de repas et l'amyotrophie des membres inférieurs est devenue considérable.

Sur le plan psychique, elle est taciturne, peu communicative, en opposition envers les infirmières et tout le personnel de la salle, se refuse pratiquement au test de Wechsler affirmant qu'elle ne sait ni lire ni écrire, ce qui est faux.

Apparemment, après 4 mois de traitement, l'état de la malade a peu changé et elle se confine toujours au lit; elle reste tou-

jours opposante vis-à-vis du personnel du service; cependant, lors du deuxième test, le psychologue note l'abord plud facile, la collaboration est cette fois acquise sans difficulté.

L'amélioration des résultats est indiscutable pour l'échelle verbale, en particulier, qui passe de 27 à 37 avec un Q.I. correspondant de 88à 98, et également pour l'échelle de performance avec un Q.I. qui passe de 90 à 112.

Conclusion : Amélioration indiscutable révélée par la psychométrie.

OBSERVATION N° 5 - Madame G..., 76 ans.

Dans les antécédents, plusieurs ictus régressifs mais persistance d'une dysarthrie accentuée.

Démarche lente, difficile, à petits pas.

Sur le plan psychique, état d'euphorie niaise et inactivité à peu près absolue. Les réponses au premier test sont extrêmement pauvres.

Après 4 mois de traitement, on note une bien meilleure insertion dans le milieu hospitalier qui se traduit par un certain intérêt pour l'entourage et le personnel. Une meilleure épreuve de compréhension au test de Wechsler. De même apparâit un certain sans critique avec une réticence dans les réponses qu'elle explique par la crainte de "dire des bêtises", et cette crainte de faire des erreurs contraste avec l'état d'euphorie niaise que nous avons constaté depuis le début de son hospitalisation.

Conclusion : Amélioration partielle mais nette de l'état intellectuel.

OBSERVATION N° 6 - Madame M..., 68 ans -

Cérébrosclérose diffuse, bon état général, mais sur le plan psychique, indifférence totale pour l'extérieur, mutité à peu près complète, inactivité absolue.

Après 4 mois de traitement, la malade, qu'il est impossible de tester par le test de Wechsler, fait preuve d'un effort d'intérêt pour ses voisines et le personnel hospitalier et peut participer à une courte conversation.

Elle répond avec bonne volonté aux questions simples et parrallèlement son état général s'est sensiblement amélioré.

OBSERVATION N° 7 - Madame T..., 77 ans -

Cette femme semble indemne de tout accident vasculaire cérébral, mais elle est pratiquement confinée au lit depuis des années par une polyarthrite chronique évolutive sévère améliorée relativement par l'aspirine, les antipaludéens de synthèse et une mécanothérapie quotidienne.

Sur le plan mental, l'intellignece apparaît absolument normale, mais on est frappé par une attitude dépressive qui semble fixée depuis plusieurs mois. Mme T... est obsédée par des soucis de constipation, en partie imaginaire, reste inactive à longueur de journée et collabore très mal et très peu au traitement kinésithérapique.

Après 4 mois de traitement, l'amélioration de l'état général est nette, l'appétit est réapparu et il y a un gain de quelques kilos. Madame T... ne se plaint plus de troubles digestifs et fait davantage d'efforts pour marcher.

Conclusion : Nette amélioration de l'état psychique qui, entraînant une meilleure collaboration au traitement kinésithérapique, a transformé l'état global de cette femme.

OBSERVATION N° 8 - Monsieur B..., 80 ans -

Séquelles d'hémiplégie droite massive avec dysarthrie modérée.

Avant traitement, l'attitude de cet homme est entièrement passive, résignée et le désintérêt, non seulement pour l'entourage mais pour son propre sort, semble complet. Il s'alimente avec difficultés.

Après 4 mois de traitement, on a vu progressivement d'une part apparaître l'appétit et s'améliorer l'état général, d'autre part, on a pu constater que l'humeur est plus souriante, qu'il manifeste à nouveau un certain intérêt pour son état, et les progrès qu'il fait dans la rééducation et son adaptation à la vie du service en général.

Conclusion : Nette amélioration de l'attitude de cet hémiplégique fac à sa maladie et à son hospitalisation, et collaboration améliorée avec le kinésithérapeute.

OBSERVATION N° 9 - M. Q..., 72 ans

Etat lacunaire.

Bronchite chronique.

Etat général médiocre.

Sur le plan psychique, attitude passive, hébétude, inactivité à peu près totale.

Après 5 mois de traitement, on note une amélioration manifeste de l'état général et surtout une attitude plus vivante, une mimique plus expressive sans malheureusement d'amélioration notable des facultés intellectuelles.

OBSERVATION N° 10 - Madame R..., 82 ans -

Etat de cérébrosclérose diffus. Désorientation temporo-spatiale, attitude hébétée, passive. Désintérêt total. Aucune possibilité de conversation.

L'amélioration au cours de 4 mois et demi de traitement est discrète, mais nette; la conversation reste encore très limitée, mais elle est possible pendant quelques minutes alors qu'elle était totalement inexistante auparavant.

L'état général s'améliore.

A l'arrêt du traitement, par contre, l'état confusionnel réapparaît en quelques semaines et s'aggrave progressivement.

Conclusion : Amélioration partielle et éphémère ne résistant pas à la cessation du traitement.

OBSERVATION N° 11 - Madame T..., 80 ans -

Etat de démence sénile à la suite de plusieurs petits ictus régressifs successifs. Etat général précaire.

Sous traitement, l'amélioration de l'état général est évidente, en particulier de l'appétit. D'autre part, cette malade, jusqu'ici très opposante, accepte volontiers les soins. Enfin, le sommeil qui était extrêmement perturbé avec somnolence diurne et agitation nocturne tend à redevenir tout a fait normal. L'état psychique n'a malheureusement pas permis la pratique des tests psychométriques.

OBSERVATION N° 12 - Madame C..., 74 ans -

Séquelles d'hémiplégie droite.

Hypertension artérielle avec insuffisance cardiaque.

Néphrite hématurique et albuminurique chronique.

Obésité.

S'est refusée aux test psychométriques.

Attitude morose, renfrognée, hostilité envers l'entourage.

L'effet de l'encéphabol s'est traduit par une amélioration de l'humeur, un regain d'intérêt pour l'entourage, une meilleure collaboration au traitement.

Conclusion : Meilleure insertion dans le milieu hospitalier.

Résultats généraux

Chez 12 des 50 malades observés (mais 40 résultats utilisables seulement), on note :

- une amélioration certaine qui s'est traduite par :

  . une meilleure insertion sociale,

  . une régression des tendances dépressives,

  . une amélioration de l'activité intellectuelle et des fonctions psychiques.

- En général, les résultats ont été d'autant meilleurs que les accidents circulatoires cérébraux avaient été moins nombreux et plus bénins.

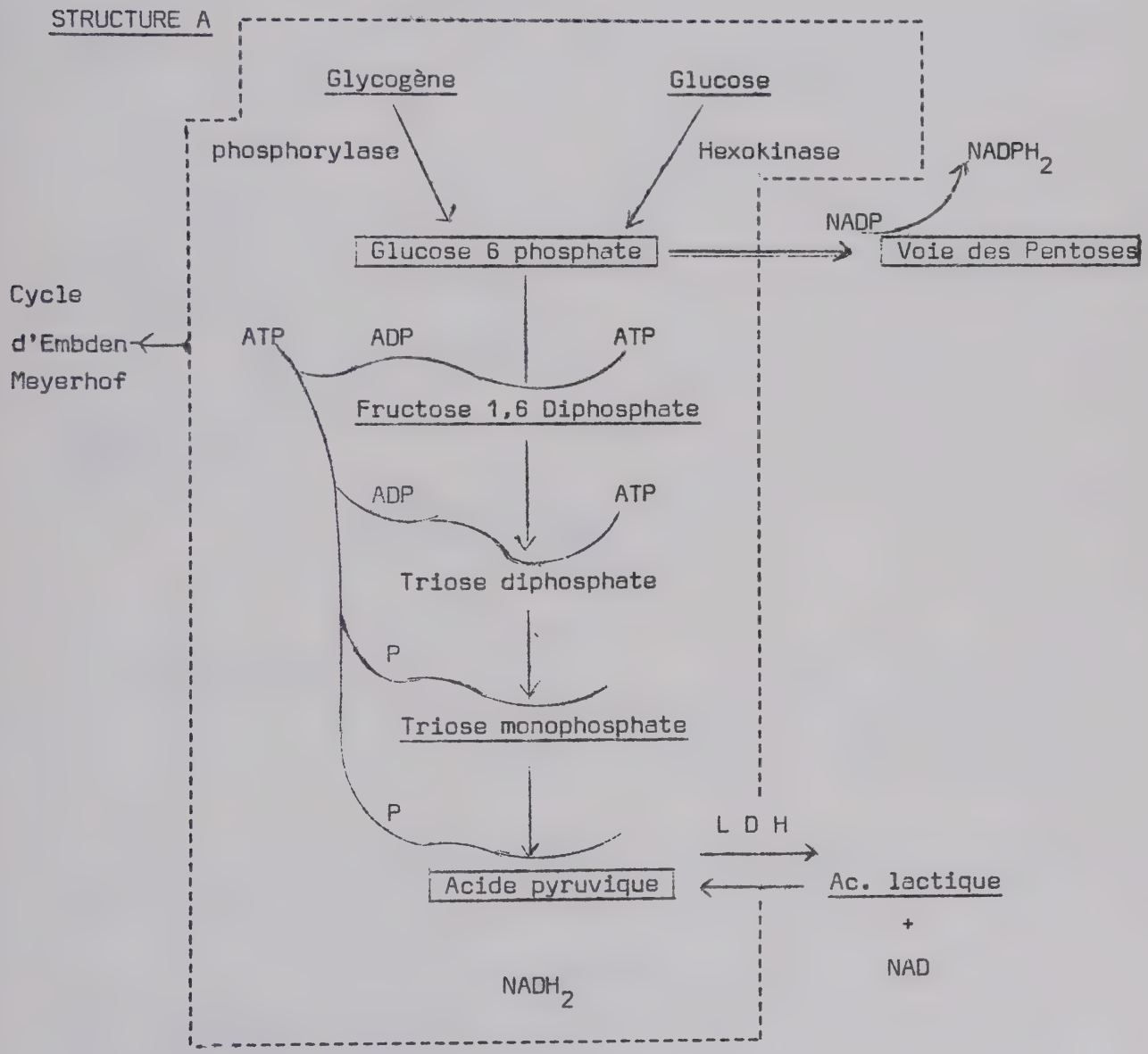
34 malades n'on pas été améliorés par ce traitement, mais l'état de détérioration cérébrale de la plupart laissait au départ bien peu d'espoir.

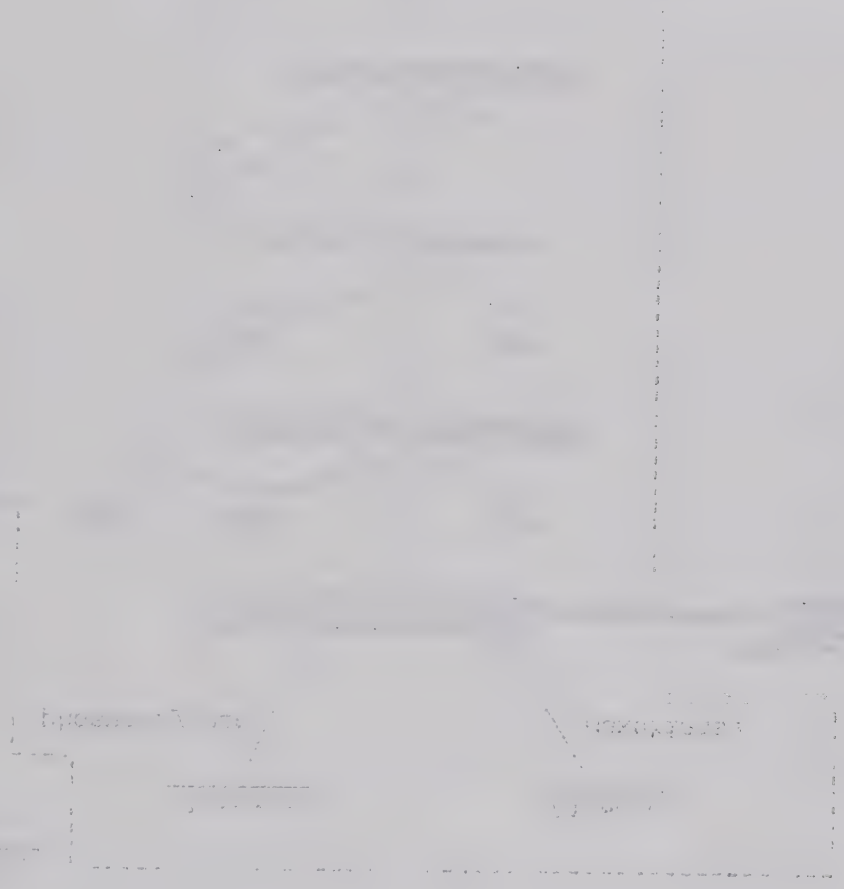
EN RESUME, les auteurs estiment que ces résultats sont positifs et que l'encéphabol mérite d'être prescrit à l'âge de l'involution sénile dès qu'il existe une baisse des facultés psychiques, un désintérérêt progressif et des troubles de l'humeur de type dépressif.

Comment expliquer l'action de ce médicament à visée métabolique dans les troubles artériopathiques et les différentes manifestations de la cérébrosclérose ? Le Professeur H. LABORIT part des bases de la biochimie cérébrale et de la neurophysiologie.

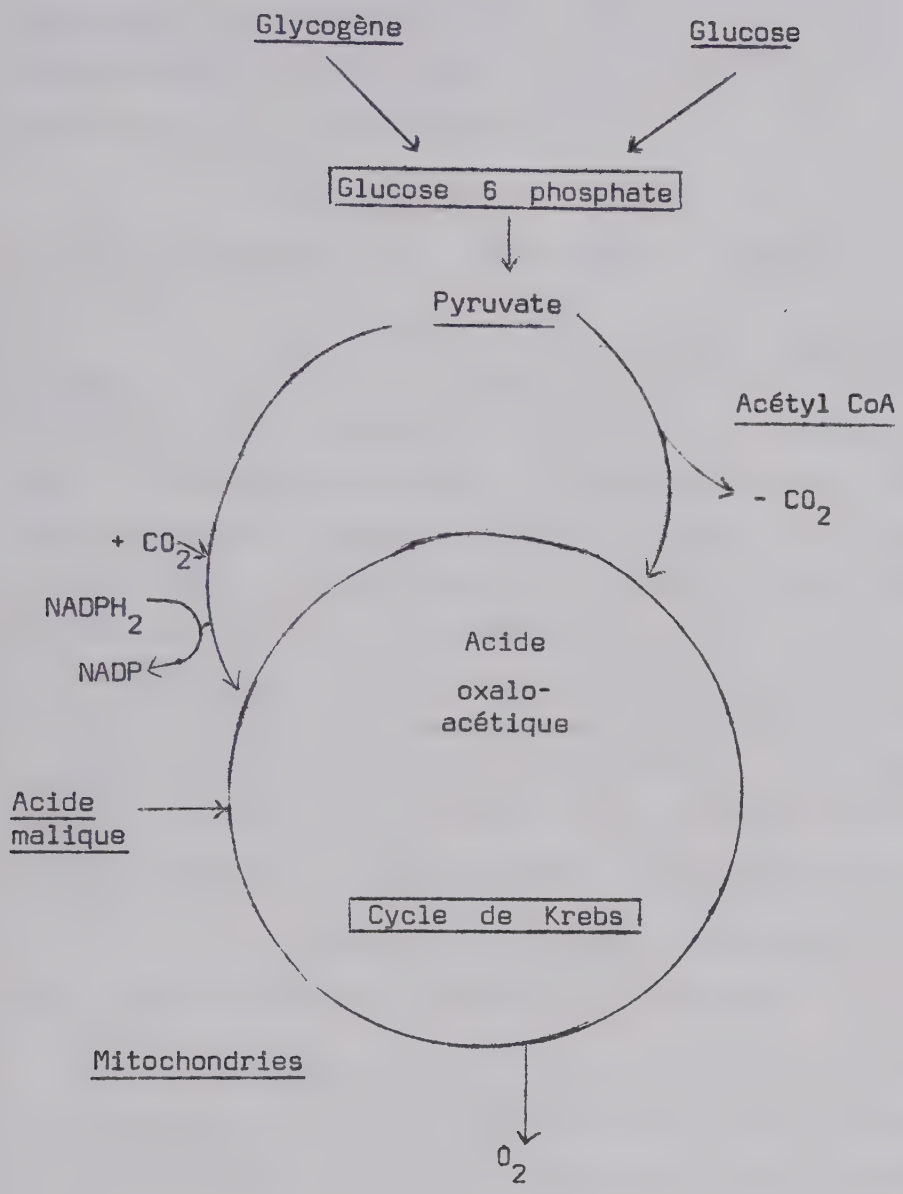
Cette substance augmente la pénétration du glucose dans le cerveau sans perturber son métabolisme, c'est-à-dire que la consommation d'oxygène n'augmente pas, pas plus que la production de gaz carbonique. D'autre part, le phosphore inorganique ne pénètre pas plus dans le cerveau.

On rappelle ici brièvement les voies métaboliques du glucose dans le cycle d'Embden Meyerhoff et le cycle de Krebs que l'on classera en deux structures.





STRUCTURE B



Le cycle d'Embden-Meyerhoff ne consomme pas d'O_2. Il utilise de l'ATP et produit de l'acide pyruvique, puis de l'acétyl CoA.

Le cycle de Krebs utilise de l'acétyl CoA, de l'O_2 et produit du CO_2 et de l'énergie. On peut constater d'emblée que le Piritinol 'Encéphabol°) augmente la pénétration du glucose dans le cerveau puisqu'il y a activation de l"hexokinase. On peut en déduire qu'il y a augmentation du glucose 6 phosphate. Que devient ce glucose 6 phosphate ?

Il n'y a pas aumentation de l'acide lactique (donc pas de glycolyse). Il n'y a pas augmentation du fonctionnement du cycle de Krebs puisque la consommation d'O_2 n'augmente pas; ainsi la décarboxylation du cycle tricarboxylique et la consommation d'oxygène à la fin des transporteurs ne sont pas majorés. Le phosphore inorganique n'est pas augmenté, ce qui signifie qu'il n'y a pas formation d'ATP.

Il ne reste plus qu'une voie : celle des pentoses. Si celle-ci est activée, il y a augmentation du $NADPH_2$.

Or on constate une augmentation d'une enzyme dans le cycle de Krebs : c'est la malique déshydrogénase. Si on sait que l'acide pyruvique peut se transformer en acide malique par carboxylation et présence d'un élément réducteur on peut admettre que le $NADPH_2$ va faire office d'élément réducteur. On va donc augmenter les intermédiaires du cycle de Krebs : acide malique, acide oxalo-acétique, acide alpha cétoglutarique. Mais on trouve également une augmentation de l'acide aspartique, de l'acide glutamique, et comme pour obtenir ces deux corps il faut non seulement de l'ammoniac mais aussi un élément réducteur, on peut admettre que celui-ci est constitué de $NADPH_2$, d'où augmentation de la synthèse protéique. D'autre part, on sait que celle-ci est assimilée au cycle des pentoses, cycle nécessaire à la formation des acides nucléiques.

On remarquera que l'acide glutamique et l'acide aspartique sont des excitants centraux et synaptiques.

M. LABORIT relie ensuite les notions biochimiques au plan histologique. On sait que la névroglie est pauvre en appareil enzymatique alors que les neurones eux possèdent un riche équipement enzymatique.

Le métabolisme de la névroglie utilise très peu d'O_2, c'est-à-dire que le cycle de Krebs y est très peu représenté, mais par contre produit des pentoses et de l'acide lactique. Ainsi :

- cycle d'Embden-Meyerhoff (sans O_2)
- voie des pentoses,
- formation d'acide lactique.

Forme une structure A (voir schéma précédent)

Structure A que l'on retrouve dans d'autres tissus : tissu de conduction myocardique, fibre lisse musculaire intestinale.

Cette structure est probablement très ancienne quoique ne nécessitant pas d'O_2.

Au contraire, le système neuronal possède un cycle de Krebs très actif et consacre beaucoup d'O_2.

Ce qu'on a appelé structure B

Le pyritinol agirait donc sur la structure A (névroglie) et par cet intermédiaire sur la barrière hémato-encéphalique (On sait que les pieds des astrocytes sont appliqués sur la surface externe des vaisseaux cérébraux et forment avec l'endothélium vasculaire une barrière appelée hémato-encéphalique). Il va augmenter le métabolisme de la névroglie qui règle l'absorption des éléments circulants du sang et du glucose en particulier, et l'orienter vers la voie des pentoses. Or, c'est la névroglie qui alimente le système neuronal. Ainsi le Pyritinol, par l'intermédiaire de la névroglie, permettra de restaurer les neurones sans touchez ceux-ci d'une façon directe et primitive.

D'autre part, la névroglie est considérée comme l'espace extra-cellulaire du neurone et est très riche en sodium. Sous l'action du pyritinol, on assiste à une augmentation de la concentration du NA dans le cerveau, ce qui confirme l'action du produit sur le tissu névroglique.

HOYER et BECKER ont étudié le métabolisme cérébral en axant cette recherche à partir des hydrates de carbone.

On sait que le glucose est oxydé à 52 % environ en CO_2 et à 8 % en acide lactique. Le quotient respiratoire moyen $\frac{CO2}{O2}$ était environ égal à 1.

Dans les états pathologiques, on trouve d'importantes déviations de cette moyenne. Chez 27 malades neuropsychiatriques ont été déterminées : la circulation cérébrale, les quantités de glucose et d'oxygène utilisées par le cerveau, l'élimination de l'acide carbonique et de l'acide lactique, ainsi que le quotient respiratoire et le quotient COQ (Quotient oxydation du glucose) = $\frac{\text{Glucose - acide lactique}}{\text{oxygène}}$.

Si avec une consommation d'O_2 normale ou abaissée, ce quotient est réduit, il existe une perturbation de l'oxydation du glucose désignée par Erbsloh sous le terme de "hypoglycoxydose".

Si avec une consommation d'O_2 réduite, le GOQ est normal ou plus élevé, on pense à des troubles du métabolisme appelé "hypoxydose".

La valeur théorique normale moyenne du GOQ est 1,33.

Chez les patients dont le GOQ était diminué, on a constaté des déviations significatives de la normale en ce qui concerne la consommation cérébrale d'O_2 et de glucose, ainsi que de l'élimination du CO_2 et de l'acide lactique. La consommation d'O_2 était seulement réduite à 85 % de la normale alors que la consommation du glucose était abaissée à 63 % de la normale. D'où, en cas d'hypoglycoxydose le cerveau subit un déficit excessif énergétique en glucose puisque 30 % sont transformés en acide lactique, donc sans bénéfice énergétique en glucose puisque 30 % sont transformés en acide lactiques, donc sans bénéfice énergétique.

Chez les patients dont le GOQ était augmenté alors que la consommation d'O_2 et la production de CO_2 étaient à 75 % de la normale alors que la consommation de glucose restait normale et que l'augmentation de l'élimination de l'acide lactique était faiblement significative (Hypoxydose). On trouvait 68 % du glucose oxydés, la dégradation en acide lactique était de 16 %. Restaient 16 % qui n'ont pas été retrouvés dans le bilan. BRECKENRIDGE pense que cette part pourrait être utilisée dans la synthèse du glycogène.

Suivant ces deux types de dérèglements métaboliques, 18 patients appartenaient au groupe des hypoglycoxydoses cérébrales et 9

au groupe des hypoxydoses. En outre, 16 de ces patients ont eu un traitement de 14 jours avec 900 à 1200 mg de pyritinol par jour.

Sur les 16 patients traités par Encéphabol, 12 rentraient dans le groupe des hypoglycoxydoses.

Chez ceux-ci, on notait une augmentation de la consommation de glucose atteignant la normale et une diminution nette de l'élimination de l'acide lactique. Le déficit initial du glucose comparé à la consommation d'O_1 et à l'élimination de l'acide lactique disparaît complètement. On remarquera que la consommation d'O_2 est d'une constance remarquable, alors qu'il y a une diminution nette de la circulation cérébrale que l'on peut considérer comme une normalisation.

Chez les 4 autres patients avec hypoxydose cérébrale c'était différent en raison d'une faible diminution de la consommation du glucose auparavent normale ou légèrement augmentée.

La circulation cérébrale avait légèrement diminué de 118 % à 103 % par rapport à la normale et il n'y avait pratiquement pas de changement de la consommation d'oxygène (91 % contre 87 %). Le glucose augmentait de 74 à 98 % et la formation d'acide lactique diminuait de 18 % à 11 %. Le quotient d'oxydation du glucose s'était amélioré, ce qui montre que la perturbation initiale, tellement marquée, de l'oxydation du glucose avait nettement régressé sous l'influence du traitement par le pyritinol.

En raison de la chronicité de cette perturbation, concluent les auteurs, on suppose que l'hypoglycoxydose représente une affection précoce du métabolisme cérébral qui, à une stade plus avancé, devient une hypoxydose. Mais dans les deux cas, les symptômes neuropsychiatriques sont les mêmes. Ce sont les manifestations de la cérébrosclérose.

QUAUBECK a étudié l'action de la vitamine B_6, du pyritinol et des antagonistes de la vitamine B_6 sur la barrière hémato-encéphalique et la spasmophilie cérébrale, chez les rats et les souris. Il a procédé à trois types d'expériences :

1 - Examen de la barrière hémoto-encéphalique avec du phosphate marqué au Phosphure 32;

2 - Examen de la barrière hémato-encéphalique avec du sodium 24;

3 - Glucose marqué au C^{14}.

Dans chaque expérience, on injectait en outre et successivement de la Pyridoxine, du Pyridoxal et de la désoxypyridoxine.

Résultats

La désoxypyridoxine (Tableau 1) entraîne un net accroissement du transfert du phosphate du sang dans le système nerveux central. L'adjonction simultanée de Pyridoxal a renforcé cette action. L'eefet sur le transfert du sodium est moindre et non significatif, de même l'adjonction de Pyridoxal.

- La pyridoxine (600 mg/kg) n'a pas montré d'influence sur le transport du phosphate alors que pour le même dosage le transport du sodium a été nettement diminué (Tableau 2).

- Le pyridoxal (100 mg/kg) n'a pas d'effet notable sur le transport du phosphate. Par contre, une dose double l'a nettement augmenté. A une dose de 200 mg/kg, on a constaté une baisse du transport du sodium alors qu'à une dose de 100 mg/kg il n'y a pas d'effet (Tableau 2).

- Le pyritinol à la dose de 200 mg/kg amène une baisse considérable du transport du phosphate, tandis que le transport du sodium augmentait visiblement en tout cas dans la zone de l'encéphale (Tableau 3).

- Les résultats du tableau 4 (glucose-pyritinol) montrent une augmentation de l'activité dans la troisième partie du cerveau, sans garantie statistique toutefois.

Lorsque ces médications sont données sur une période plus longue, l'augmentation de l'activité de l'encéphale, de l'ordre de 20 % par rapport au témoin. En ce qui concerne l'augmentation des autres parties du cerveau, celle-ci est moins importante.

(voir tableaux pages suivantes)

oOo

TABLEAU I

Influence de Desoxypyridoxine sur le transport de sodium et de phosphate à travers de la barrière hémato-céphalique.-

Traitement préliminaire	Indicateur	Encéphale	p	Cervelet	p
400 mg Desoxypyridoxine/ kg poids corporel i. p.	P32	14,3 ± 2,58	0,03	18,4 ± 2,55	0,015
aucun (témoins)		11,6 ± 2,40	< 0,001	15,1 ± 2,73	< 0,001
400 mg Desoxypyridoxine + 200 mg Pyridoxal /kg de poids corporel i.p.		18,3 ± 3,12		21,3 ± 3,12	
400 mg Desoxypyridoxine /kg poids corporel i.p.	Na24	21,6 ± 2,19	> 0,05	26,5 ± 3,80	> 0,05
aucun (témoins		23,0 + 2,31	> 0,05	27,4 ± 3,91	> 0,05
400 mg Desoxypyridoxine + 400 mg Pyridoxine (Hexobion)/kg poids corporel i.p.		22,6 ± 2,59		27,3 ± 3,06	
400 mg Desoxypyridoxine /kg corporel i.p.	Na24	22,3 ± 6,85	> 0,05	26,3 ± 7,45	> 0,05
aucun (témoins)		23,7 ± 4,07	0,002	28,1 ± 3,95	0,002
400 mg Desoxypyridoxine + 200 mg Pyridoxal /kg poids corporel i.p.		18,5 ± 2,36		22,2 ± 3,12	

TABLEAU II

Influence de Pyridoxin et Pyridoxal sur le transport de sodium et phosphate à travers de la barrière hémato-céphalique.

Traitement préliminaire	Indicateur	Encéphale	p	Cervelet	p
600 mg Pyridoxine /kg poids corporel i.p.	P32	11,6 ± 1,29	> 0,05	14,43 ± 1,34	> 0,05
Témoins		11,3 ± 0,88		14,42 ± 1,11	
600 mg Pyridoxine /kg poids corporel i.p.	Na24	24,06 ± 3,83	0,01	28,08 ± 4,23	< 0,001
Témoins		29,36 ± 5,25		34,32 ± 3,42	
300 mg Pyridoxine /kg poids corporel i.p.	Na24	23,7 ± 3,56	> 0,05	27,64 ± 4,15	> 0,05
Témoins		25,1 ± 3,35		29,27 ± 4,95	
200 mg Pyridoxal /kg poids corporel i.p.	P32	15,1 ± 3,53	0,008	19,0 ± 4,97	0,04
Témoins		11,8 ± 1,00		15,3 ± 0,82	
200 mg Pyridoxal /kg poids corporel i.p.	Na24	19,14 ± 2,54	< 0,001	21,69 ± 2,08	< 0,001
Témoins		24,50 ± 2,19		29,35 ± 3,00	

x 100 mg Pyridoxal étaient sans influence pour les deux indicateurs aux mêmes conditions.

TABLEAU III

Influence de la Pyrithioxine dur le transport de phosphate et de sodium à travers de la barrière hémato-céphalique.

Traitement préliminaire	Indicateur	Encéphale	p	Cervelet	p
200 mg Pyrithioxine /kg poids corporel p.o.	P32	15,54 ± 1,00	0,04	17,87 ± 1,66	0,004
Témoins		18,43 ± 3,54		23,20 ± 4,47	
200 mg Pyrithioxine /kg poids corporel p.O.	Na24	25,1 ± 3,50	0,03	30,1 ± 4,47	>0,05
Témoins		21,81 ± 3,33		27,21 ± 4,88	

TABLEAU IV

Influence de Pyrithioxine sur le transfert de glucose (U) C-14 du sang dans le cerveau de la souris.

Traitement préliminaire	Encéphale	p	Cervelet	p	Tronc cérébral	p
200 mg Pyrithioxine /kg poids corporel p.o. (administration unique)	87,5 ± 19,03	>0,05	74,85 ± 14,11	0,04	76,58 ± 13,49	0,05
Témoins (non traités)	75,0 ± 15,4	<0,001	63,9 ± 11,9	0,006	69,73 ± 16,4	0,04
pendant 10 jours 0,2 % Pyrithioxine dans la provende	106,1 ± 21,1		74,9 ± 9,7		78;56 ± 8,4	

DISCUSSION DES RESULTATS

Le rôle essentiel que la barrière hémato-encéphalique joue vis-à-vis du système nerveux central laisse présumer qu'il s'agit là d'un système largement stabilisé dans sa fonction.

Le fait que la désoxypyridoxine ouvre la barrière hémoto-encéphalique pour l'ion phosphate transporté passivement, signifie qu'il accentue la perméabilité de la barrière. Ce corps partage d'ailleurs cette propriété avec toutes les matières et processus qui interviennent sur le cerveau par un effet d'inhibition. On observe par exemple un tel phénomène lors d'un manque d'oxygène, lors d'une intoxication à l'oxyde de carbone, d'une commotion cérébrale, d'un électrochoc. Le fait que ce phénomène n'a pu être supprimé par de fortes doses de vitamine B_6 laisse conclure qu'il s'agit d'une action non spécifique qu'on ne peut expliquer comme si ce corps causait une carence en vitamine B_6 dans l'encéphale.

L'augmentation de la perméabilité de la barrière par le phosphate liée à une baisse de l'échange du sodium entre le sang et le cerveau qui est noté avec la pyridoxine et encore plus nettement avec le pyridoxal n'est certainement pas à considérer comme un effet vitaminique spécifique. Un effet semblable sur la barrière hémato-encéphalique existe pour de nombreux médicaments dont l'effet est caractérisé par une amélioration de l'alimentation cérébrale.

Dans les essais avec le Pyritinol, nous observons un effet tout à fait différent de celui de ces associations à caractère vitaminique ou antivitaminique. En dépit de sa ressemblance structurelle avec le pyridoxine, le produit a un effet contraire vis-àvis de la barrière hémato-encéphalique. On note l'étanchéité de la barrière hémato-encéphalique vis-à-vis du phosphate.

Une augmentation du transport du sodium est connue comme le témoin d'une activité cérébrale plus élevée que cette augmentation d'activité soit due à une atteinte centrale électrochoc ou provoquée par des stimulants centraux comme la méthylamphétamine. Une diminution a pu être observée sous médication neuroplégique, sous profonde narcose ou coma insulinique. Les résultats laisseraient entendre que le pyritinol n'a pas d'effet sédatif, mais bien plutôt un effet de stimulateur central.

En considérant qu'une partie importante du glucose nécessaire à l'alimentation du cerveau arrive à l'encéphale par transport passif, c'est-à-dire par diffusion par les structures poreuses, on a pensé pouvoir entraîner une baisse de réception du glucose par l'encéphale en isolant la barrière hémato-encéphalique contrôlable. A l'aide de médicaments qui activent le passage du phosphate dans l'encéphale comme la Réserpine, on a montré que l'absorption du glucose a augmenté soit simultanément, soit les jours suivants.

Pour cette raison, il paraissait nécessaire d'examiner l'absorption du glucose par le cerveau sous l'influence du Pyritinol. Les résultats montrent précisément que l'idée d'un dérèglement de l'absorption du glucose n'était pas justufiée puisqu'une augmentation est déjà constatée après une dose unique, augmentation qui se confine plus nettement en premier lieu pour l'encéphale après 10 jours de traitement.

Pour interpréter ce résultat, il faut prendre en considération le fait que le glucose est la substance de base pour la formation des associations radio-actives qui sont mises en évidence dans l'encéphale, mais on ne peut prétendre que l'augmentation de radioactivité que l'on peut observer représente une augmentation du glucose libre. Lors d'examens d'orientations qui ne sont pas encore terminés, poursuivent ces auteurs, on a pu démontrer que sous l'effet du Pyritinol, l'activité C^{14} introduite sous forme de glucose par le sang touche en premier lieu la fraction lipidique du cerveau.

L'accentuation de cette incorporation laisse supposer une activation des processus synthétiques ou anaboliques cérébraux sous l'effet du médicament.

Or on a déjà observé que les substances qui augmentent la perméabilité de la barrière entraînant une augmentation de la spasmophilie tandis que les médicaments isolent la barrière hémato-encéphalique diminuent la spasmophilie. Cette règle est rompue avec l'acide nicotinique qui a un effet anticonvulsivant en dépit d'une augmentation de la perméabilité.

Le Pyritinol est également une exception à cette règle; l'influence favorable sur les états post-traumatiques ou consécutifs à un traitement par électro-choc peut être comprise comme la conséquence de l'isolation de la barrière.

. Les résultats d'expérimentation animale laissent supposer que le pyridinol peut présenter une action thérapeutique chez l'être humain. Les propriétés d'isolation de la barrière pourront certainement être exploitées dans les cas où la fonction de la barrière a présenté une défaillance par suite d'un dérangement de l" l'alimentation cérébrale" (trauma, états post-apoplectiques). L'activation du métabolisme (expérience avec le sodium et le glucose) pourra être utilisée en tout premier lieu en gériatrie. Il est remarquable que les effets observés sur les processus de transport dans le domaine de la barrière hémato-encéphalique se sont produits pour une dose très largement en-dessous de la dose minimum avec laquelle on a pu enregistrer les premiers effets secondaires comme la répugnance vis-à-vis de la nourriture durant les essais avec les animaux.

oOo

C O N C L U S I O N S

I a - Le PIRIBEDIL, commercialisé comme vasodilatateur, a certes une action de ce type puisqu'il est sympatholytique par imperméabilisation de granules contenant la NAD. Mais ce mécanisme est surtout valable pour les circuits périphériques, l'encéphale ayant un tonus sympathomimétique très faible. Il redistribue une partie du débit splanchnique au profit d'autres territoires et en particulier du territoire fémoral (d'où son action thérapeutique dans l'artérite). Mais il est difficile d'imaginer une redistribution au profit du territoire encéphalique.

Cependant sous Piribédil, on constate une accélération de la vitesse de circulation cérébrale, une mise en jeu plus rapide des territoires anastomotiques (anostomoses carotide interne, carotide externe, polygone de Willis; anastomoses des artères corticales terminales).

Mais la pression artérielle générale, la pression de perfusion de l'encéphale, le débit cardiaque sont inchangés.

b - Les améliorations cliniques portent surtout sur les troubles vasculaires cérébraux récents. Ou tout au moins pense-t-on qu'il s'agit de troubles vasculaires. Certes, dans quelques cas, on peut en être certain, mais dans beaucoup d'autres on les impute plus que l'on en est sûr.

En effet, des expériences (J. ESPAGNO) ont montré q'uon pouvait avoir des troubles à type de détérioration intellectuelle sans modification du débit sanguin cérébral et inversement des débits

sanguins cérébraux très inférieurs à la moyenne sans troubles apparents. Il en est de même pour l'O_2, toute diminution de la consommation d'O_2, n'entraîne pas forcément un déficit intellectuel.

Ainsi, il n'y a pas toujours de corrélation entre la clinique et la biologie.

Le test le plus sensible et le plus significatif d'une détérioration est celui de la capacité d'extraction de l'O_2, par l'encéphale, capacité qui est augmentée (en cas de diminution du débit cérébral) dans les insuffisances circulatoires décompensées, la clinique étant là en corrélation avec le test.

D'autre part, plus le sang artériel est riche en glucose (perfusion), plus l'encéphale capte celui-ci entraînant une augmentation de la consommation d'O_2 et de la production de CO_2. Mais ce test est perturbé chez les artérioscléreux.

L'administration d'air contenant de 4 à 8 % de CO_2 entraîne une vasodilatation cérébrale intense et une augmentation du débit cérébral. Là aussi, cette épreuve est moins sensible chez les artérioscléreux.

c - L'expérimentation a été faite sur 3 malades par Monsieur SOULAIRAC. Celle-ci a montré qu'il n'y avait pas d'amélioration du tracé électro-encéphalographie sous glucose ou sous carbogène, mais même aggravation. On voit mal comment une perfusion de ces produits peut aggraver les malades. Nous pensons qu'il faut plutôt l'interpréter comme un tracé qui se modifie sans préjuger du résultat.

L'épreuve glucose-Piridébil montre une aggravation par rapport au tracé standard que l'on peut, là aussi, interpréter comme un changement.

Il est d'ailleurs remarquable de noter que tous les malades améliorés cliniquement par le Piribédil dans le Service de Monsieur A. SOULAIRAC ont eu un E.E.G. perturbé à type d'onde lente

delta durant le premier mois du traitement et qu'inversement la non-modification du tracé s'est bien souvent associée à la non modification de l'état clinique. On peut ainsi imaginer que le Piribédil joue certainement moins au niveau vasculaire de l'encéphale qu'au niveau métabolique. Ce dernier niveau nécessite une action prolongée, progressive, passant le plus souvent par une phase de destruction de l'E.E.G. avant de se restructurer.

II - Le PYRITINOL, lui, a une action métabolique plus certaine. Il intervient en augmentant la pénétration du glucose (LABORIT) mais sans modifier la consommation d'O_2 ni la production de CO_2 (c'est-à-dire) qu'il favorise la voie des pentoses et par conséquent le $NADPH_2$ le $NADPH_2$ favorisant à son tour la transformation de l'acide pyruvique en acide malique - augmentation du taux de la malique déshydrogénase -) et augmentant le taux d'acide aspartique et glutamique.

Cette action métabolique se fait surtout par l'intermédiaire de la névroglie qui a un équipement enzymatique tel (consommation d'O_2 très faible) que ce sont surtout le cycle d'Embden-Meyerhoff et la voie des pentoses qui y sont représentés. Or on sait que les cellules névrogliques sont les cellules nourricières des neurones.

On retrouve de même une concentration plus élevée de Na dans le cerveau. Na reflétant le secteur extra-cellulaire donc la névroglie.

HOYER et BECKER ont montré que l'encéphabol favorisait l'augmentation de consommation et l'oxydation du glucose.

QUADBECK et ses collaborateurs ont observé sous pyritinol une étanchéité de la barrière hémato-encéphalique vis-à-vis du phosphate (inhibition de la perméabilité passive) et augmentation du transport de Na, témoin d'une activité plus élevée de l'encéphale.

Toutes ces propriétés font de Pyritinol un psycho-stimulant.

III Ainsi, PIRIBEDIL et PYRITINOL ont peut être plus de points communs que l'on pourrait le penser. On connaissait les indications communes ; les troubles de la gériatrie pour le Piribédil : insuffisance circulatoire cérébrale ; pour le Pyritinol, les manifestations cliniques de l'insuffisance vasculaire cérébrale chronique et les manifestations psychiques non artériopathiques. Or, on s'aperçoit qu'ils jouent sûrement tous les deux par l'intermédiaire du métabolisme. La démonstration en a été faite pour le Pyritinol (augmentation de pénétration du glucose et du Na, synthèse nucléique favorisée). Elle est en cours pour le Piribédil dans le Service de A. SOULAIRAC. On a déjà constaté une modification probable du métabolisme du glucose et de l'O_2 au niveau de l'encéphale se traduisant sur l'E.E.G. par l'apparition de rythme lent et d'un tracé désorganisé dans un premier temps, pour aboutir à une restructuration du tracé après 1 à 2 mois de traitement au Piribédil, restructuration qui est en corrélation avec l'amélioration clinique. Ce qui permet de penser que les indications de ce produit seront certainement plus larges, Elles comprendront probablement tous les troubles psychiques de la sénéscence.

ooOoo

B I B L I O G R A P H I E

1 - Walther SEUFERT -

Etude clinique expérimentale avec Encéphabol dans les troubles vasculaires cérébraux.

2 - K. BECKER et S. HOYER -

Etude du métabolisme cérébral sous l'action de la pyrithioxine.

3 - G. CUADBECK, KANDMANN, SECHTS et SCHUID -

L'influence de la pyrithioxine sur la barrière hémato-encéphalique.

4 - ZITA et NEUMAYER -

Appréciation de l'efficience du cerveau des vieillards par scintigraphie cérébrale.

5 - Encéphabol. Mécanisme d'action et observation clinique.

6 - Expertise clinique de R. TRICOT.

7 - NOVAK -

Etudes du métabolisme du pyritinol.

8 - Les troubles du métabolisme du glucose dans le S.N.C.

9 - Amélioration de la fonction cérébrale avec le pyrithioxine.

10 - HERBOUILLER et CHARBONNEL -

Thérapeutique de l'encéphabol en gériatrie.

11 - P. VALERE -

Utilisation de la spécialité Encéphabol LC 9065 dans le traitement de l'insuffisance vasculaire cérébrale.

12 -LABORIT -

Processus d'activité neuro-physiologique d'un médicament.

13 - SANDOZ -

Circulation cérébrale.

14 - SOULAIRAC, CHAVANNES, GEIER, BARON -

Etude clinique du Piribédil dans les syndromes de détérioration intellectuelle avec amnésie.

15 - J. DESRUELLES -

Essais cliniques du Trivastal chez les patients souffrant de troubles vasculaires cérébraux.

16 - SANDOZ -

Physiopathologie de la sclérose cérébrale.

17 - J. ESPAGNO -

Circulation cérébrale.

18 - Circulation cérébrale.
Concours Médical.

19 - G. LAZORTHES -

Symposium International sur la circulation cérébrale 1965.

ooOoo

Vu, le Président de Thèse

M. le Professeur P. DENIKER

Vu, le Doyen de la Faculté
COCHIN PORT-ROYAL

M. le Professeur DELBARRE

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

Vu, le Président de Thèse

M. le Professeur P. DENIKER

Vu, le Doyen de la Faculté

COCHIN PORT-ROYAL

M. le Professeur DELBARRE

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET